



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 231/20, 231/18, 405/06, 405/12, A61K 31/415, C07D 405/14, 413/14	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/12706 (43) Date de publication internationale: 2 mai 1996 (02.05.96)
---	-----------	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/01386

(22) Date de dépôt international: 20 octobre 1995 (20.10.95)

(30) Données relatives à la priorité:
94/12676 24 octobre 1994 (24.10.94) FR(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ROUSSEL
UCLAF [FR/FR]; 102, route de Noisy, F-93230 Romainville (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): FORTIN, Michel
[FR/FR]; 12, passage Cottin, F-75018 Paris (FR). ZHANG,
Jidong [CN/FR]; 17 bis, avenue Léon-Bollee, F-75013
Paris (FR).(74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean-Claude; Roussel Uclaf,
111, route de Noisy, F-93235 Romainville Cédex (FR).(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, FI, HU, JP, KR, MX, RU,
UA, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: NOVEL ACID PYRAZOLE AND PYRAZOLONE DERIVATIVES FOR USE AS ENDOTHELIN RECEPTOR ANTAGONISTS

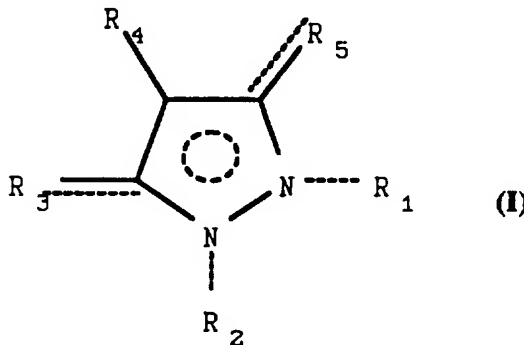
(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE PYRAZOLONES ET PYRAZOLES ACIDES UTILES COMME ANTAGONISTES POUR LES RECEPTEURS A L'ENDOTHELINE

(57) Abstract

Products of formula (I) wherein R₁ and R₂ are hydrogen or optionally substituted alkyl, aryl, arylalkyl or alkylaryl, R₃, R₄ and R₅ are keto, -(CH₂)_n-R₆, -CH=CH-(CH₂)_n-R₆ or -C≡C-(CH₂)_n-R₆, where n is 0-4 and R₆ is hydroxyl, alkoxy and aryloxy, alkylthio, arylthio, carboxy, cyano, alkyl, aryl, amino, mono- or dialkylamino, acylamino, and (a), -(NH)_m-SO₂-W, where m is 0 or 1, W is -NH-R₇, (b), (c), (d) or -R₇, R₇ is hydrogen, alkyl or aryl and R₈ is R₇ except for hydrogen, or one of R₃, R₄ and R₅ is hydrogen, and all the possible isomeric forms of the products of formula (I), are disclosed.

(57) Abrégé

L'invention concerne les produits de formule (I), dans laquelle R₁ et R₂ représentent hydrogène, alkyle, aryle, arylalkyle et alkylaryle, éventuellement substitués, R₃, R₄ et R₅ représentent céto, -(CH₂)_n-R₆, -CH=CH-(CH₂)_n-R₆ ou -C≡C-(CH₂)_n-R₆ avec n représentant 0 à 4 et R₆ représente: hydroxyle, alcoxy et aryloxy, alkylthio, arylthio, carboxy, cyano, alkyle, aryle, amino, mono- ou dialkylamino, acylamino, et (a), -(NH)_m-SO₂-W avec m représentant 0 ou 1, W représente -NH-R₇, (b), (c), (d) ou R₇, R₇ représente hydrogène, alkyle ou aryle et R₈ représente R₇ sauf d'hydrogène ou l'un de R₃, R₄ et R₅ représente hydrogène, ainsi que toutes les formes isomères possibles, desdits produits de formule (I).



UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

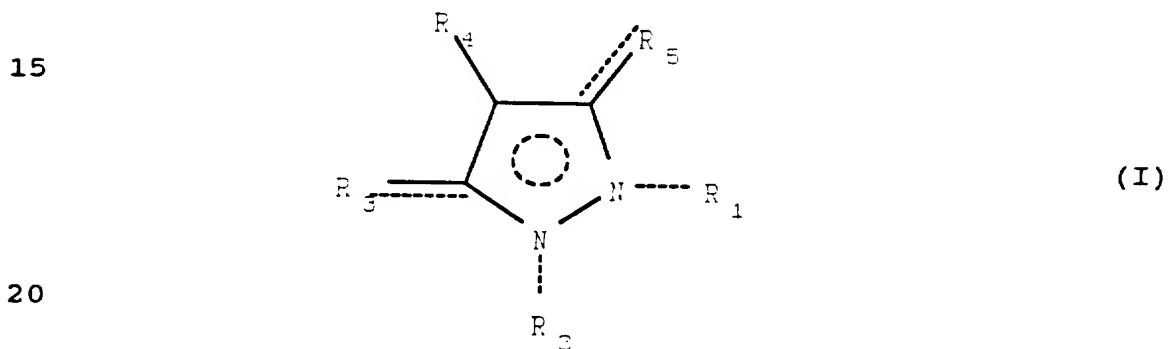
AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

NOUVEAUX DERIVES DE PYRAZOLONES ET PYRAZOLES ACIDES UTILES COMME ANTAGONISTES
POUR LES RECEPTEURS A L'ENDOTHELINE

5

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de
pyrazolones et pyrazoles acides, leur procédé de préparation
et les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à
titre de médicaments et les compositions pharmaceutiques les
10 renfermant.

La présente invention a pour objet les produits de
formule (I) :



dans laquelle :



30 représente soit :



soit :



soit :

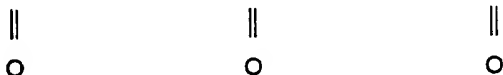


15 et R_1 et R_2 , identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle, aryle, arylalkyle et alkylaryle, éventuellement substitués, R_3 , R_4 et R_5 sont choisis parmi le radical céto et les radicaux $-(CH_2)_n-R_6$, $-CH=CH-(CH_2)_n-R_6$ ou $-C\equiv C-(CH_2)_n-R_6$ dans
 20 lesquels n représente un entier de 0 à 4 et R_6 représente :
 i) le radical hydroxyle libre, salifié, estérifié ou éthérifié, alcoxy et aryloxy éventuellement substitués, alkylthio, arylthio, arylalkylthio, carboxy libre, estérifié, salifié ou
 25 tuellement substitués, amino, mono- ou dialkylamino dont le ou les radicaux alkyle sont éventuellement substitués, acylamino,

ii) le radical $-NH-C(=O)-NH-SO_2-W$, $-(NH)_m-SO_2-W$ dans lequel m

30

représente les valeurs 0 ou 1, W représente $-R_7$, $-NH-R_7$, $-NH-C(=O)-NH-R_7$, $NH-C(=O)-O-R_7$, $-NH-C(=O)-R_8$ et R_7 représente un atome

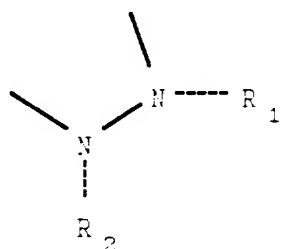


35 d'hydrogène ou un radical alkyle ou aryle éventuellement substitués et R_8 est choisi parmi les valeurs de R_7 à l'exception de l'atome d'hydrogène, les atomes de soufre étant éventuellement oxydés en sulfoxyde ou sulfone, ou bien

l'un de R_3 , R_4 et R_5 représente un atome d'hydrogène, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle :

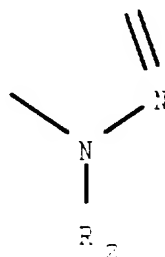
10



15

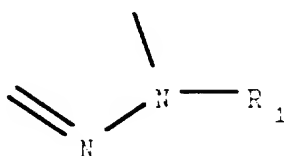
représente soit :

20



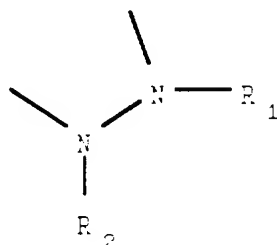
soit :

25



30 soit :

35

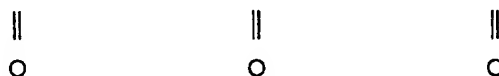


et R_1 et R_2 , identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle, aryle, arylalkyle

et alkylaryle, ces radicaux étant éventuellement substitués et tels que le radical aryle y représente un radical phényle, pyridyle ou tétrazolyle, R_3 , R_4 et R_5 , identiques ou différents, sont choisis parmi le radical céto, le radical

5 hydroxyle libre, salifié, estérifié ou éthérifié, alcoxy et aryloxy éventuellement substitué, alkylthio, arylthio, arylalkylthio, carboxy libre, estérifié, salifié ou amidifié, alkyle, aryle, arylalkyle, alkylaryle éventuellement substitués, amino, mono- ou dialkylamino dont le ou les radicaux

10 alkyle sont éventuellement substitués, acylamino et le radical $-(NH)_m-SO_2-W$ dans lequel m représente les valeurs 0 ou 1, W représente $-NH-R_7$, $-NH-C(=O)-NH-R_7$, $NH-C(=O)-R_7$, $-NH-C(=O)-R_8$ ou une



15 simple liaison avec R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aryle éventuellement substitués et R_8 est choisi parmi les valeurs de R_7 à l'exception de l'atome d'hydrogène, les atomes de soufre étant éventuellement oxydés en sulfoxyde ou sulfone, ou bien l'un de R_3 , R_4 et R_5 représente

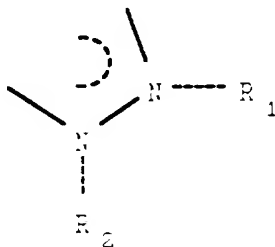
20 un atome d'hydrogène,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

25

Parmi les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, on peut citer plus particulièrement ceux tels que lorsque :

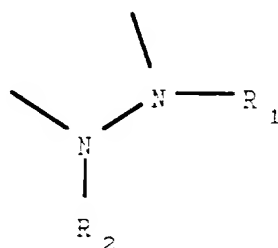
30



35

représente

5



alors l'un au moins de R₃ et R₅ représente le radical céto.

On peut citer les produits de formule (I) telle que
10 définie ci-dessus, dans lesquels deux de R₃, R₄ et R₅ sont identiques.

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :

Le terme alkyle désigne un radical alkyle linéaire ou ramifié, ayant au plus 12 atomes de carbone, tel que par
15 exemple les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néo-pentyle, hexyle, isohexyle, sec-hexyle, tert-hexyle, heptyle, octyle, décyle, undécyle, dodécyle.

20 On préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle.

Le terme alcoxy désigne un radical linéaire ou ramifié, renfermant au plus 12 atomes de carbone et de préférence 4
25 tel que de préférence les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy ou isopropoxy, mais aussi butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire.

Par aryle, on entend les radicaux aryle carbocycliques tels que phényle ou naphtyle ou les aryles hétérocycliques
30 monocycliques à 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés de 8 à 14 chaînons, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis de préférence parmi l'oxygène, le soufre et l'azote. Parmi les aryles hétérocycliques à 5 chaînons on peut citer les radicaux furyle, thiényle, pyrrolyle, thiazolyle, oxazolyle, imidazolyle, thiadiazolyle, pyrazolyle,
35 isoxazolyle, tétrazolyle.

Parmi les aryles hétérocycliques à 6 chaînons on peut citer les radicaux pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyle,

pyrazinyle.

Parmi les radicaux aryles condensés on peut citer les radicaux indolyle, benzofurannyle, benzothiényle, quinoléinyle.

- 5 On préfère les radicaux phényle, tétrazolyle et pyridyle.

Par arylalkyle et alkylaryle on entend les radicaux résultant de la combinaison des radicaux alkyle et des radicaux aryle cités ci-dessus ; comme exemples de tels radicaux
10 arylalkyle, on peut citer les radicaux benzyle, phényléthyle, diphénylméthyle, triphénylméthyle, naphtylméthyle, indénylméthyle, thiénylméthyle tel que 2-thiénylméthyle, furylméthyle tel que furfuryle, pyridylméthyle, pyridyléthyle, pyrimidylméthyle, pyrrolylméthyle ou tétrazolylméthyle ; comme
15 exemples de radicaux alkylaryle on peut citer les radicaux méthylphényle, diméthylphényle ou triméthylphényle, étant entendu que dans la liste non exhaustive d'exemples de radicaux telle que citée ci-dessus, le radical alkyle peut être représenté par méthyle tout aussi également que par les
20 radicaux éthyle, propyle ou butyle tel que, par exemple, dans les radicaux phénylalkyle tel que phénylpropyle, phénylbutyle ou alkylphényle tel que éthylphényle ou propylphényle.

On préfère les radicaux benzyle, phényléthyle, pyridylméthyle, pyridyléthyle ou tétrazolylméthyle.

- 25 Par halogène, on entend bien entendu, les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

On préfère les atomes de chlore, de brome ou de fluor.

Comme exemples particuliers de radicaux alkyle substitués par un ou plusieurs halogènes ou haloalkyle, on peut
30 citer les radicaux monofluoro-, chloro-, bromo- ou iodo-méthyle ou -éthyle, difluoro-, dichloro-, dibromo- ou trifluorométhyle ou encore pentafluoroéthyle.

Comme exemples particuliers de radicaux alcoxy substitués par un ou plusieurs halogènes ou haloalcoxy, on peut
35 citer les radicaux bromoéthoxy, trifluorométhoxy, trifluoroéthoxy ou encore pentafluoroéthoxy.

Comme exemples particuliers de radicaux alcoxy substitués par un ou plusieurs radicaux aryle ou arylalcoxy, on

peut citer les radicaux dans lesquels le radical aryle et le radical alcoxy représentent les radicaux tels que définis ci-dessus comme par exemple dans benzyloxy, phényléthoxy ou phénylisopropoxy.

- 5 Comme exemples particuliers de radicaux aryles ou aralkyles substitués, on peut citer de façon non exhaustive ceux dans lesquels le radical aryle et notamment phényle est substitué en position ortho, méta ou para, par un atome de fluor ou de chlore ou par un radical méthoxy, nitro, trifluorométhyle, trifluoroéthyle ou pentafluoroéthyle ou encore porte
10 un radical méthylène dioxo, le radical phényle pouvant être substitué par un ou plusieurs de ces radicaux.

Par radical acyle, on entend de préférence un radical ayant au plus 7 atomes de carbone tel que le radical formyle, acétyle, propionyle, butyryle ou benzoyle, mais peut également
15 représenter un radical valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle ou carbamoyle.

Par radical acyloxy, on entend les radicaux dans lesquels les radicaux acyle ont la signification indiquée ci-dessus et par exemple les radicaux formyloxy, acétoxy, propionyloxy, butyryloxy ou benzoyloxy.

- le terme radical aryloxy désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryle est tel que défini ci-dessus comme par exemple dans phénoxy,
- 25 - le terme radical arylthio désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical aryle représente les radicaux tels que défini ci-dessus comme par exemple dans phénylthio, pyridylthio ou pyrimidylthio, imidazolylthio ou N-méthylimidazolylthio,
- 30 - le terme radical alkylthio désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple dans méthylthio, éthylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, isopentylthio ou isohexylthio ; le radical alkylthio
35 est éventuellement substitué comme par exemple dans hydroxyméthylthio, aminoéthylthio, haloalkylthio tel que de préférence bromoéthylthio, trifluorométhylthio, trifluoroéthylthio ou encore pentafluoroéthylthio, arylalkylthio tel que par

exemple benzylthio ou phénéthylthio.

Les atomes de soufre peuvent ne pas être oxydés comme dans les radicaux alkylthio ou arylthio ou au contraire être oxydés pour donner les radicaux alkylsulfinyle, arylsulfinyle, alkylsulfonyle, ou arylsulfonyle :

alkylsulfinyle et alkylsulfonyle désignent les radicaux dans lesquels le radical alkyle est choisi par exemple parmi les valeurs indiquées ci-dessus pour le radical alkyle tels que par exemple les radicaux méthylsulfinyle, éthylsulfinyle, méthylsulfonyle ou éthylsulfonyle, arylsulfinyle et arylsulfonyle désigne les radicaux arylthio, dans lesquels le radical aryle est choisi, par exemple, parmi les valeurs indiquées ci-dessus pour le radical aryle tels que par exemple les radicaux phényl-sulfinyle ou -sulfonyle, pyridyl-sulfinyle ou -sulfonyle, pyrimidyl-sulfinyle ou -sulfonyle, imidazolyl-sulfinyle ou -sulfonyle ou N-méthylimidazolyl-sulfinyle ou -sulfonyle.

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés, amidifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier.

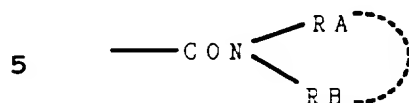
Par carboxy estérifié on entend par exemple les radicaux alkyloxy-carbonyle tels que par exemple les radicaux méthoxy-carbonyle, éthoxy-carbonyle, propoxy-carbonyle, n-butyl-, tert-butyloxy-carbonyle, ou encore benzyloxy-carbonyle, ces radicaux alkyles pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, alcyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.

On peut citer des radicaux formés avec les restes esters facilement clivables tels que les radicaux méthoxyméthyle, éthoxyméthyle ; les radicaux acyloxyalkyle tels que pivaloyloxyméthyle, pivaloyloxyéthyle, acétoxyméthyle ou acétoxyéthyle ; les radicaux alkyloxy-carbonyloxy alkyle tels que les radicaux méthoxycarbonyloxy méthyle ou éthyle, les radicaux isopropyloxy-carbonyloxy méthyle ou éthyle.

Une liste de tels radicaux esters peut-être trouvée par

exemple dans le brevet européen EP 0 034 536.

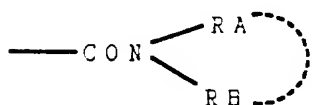
Par carboxy amidifié on entend les groupes du type



dans lesquels les radicaux R_A et R_B identiques ou différents
représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant
10 de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthyle,
éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle ou
tert-butyle.

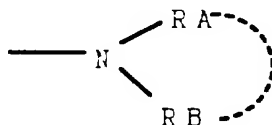
Dans les groupes

15



définis ci-dessus, on préfère ceux dans

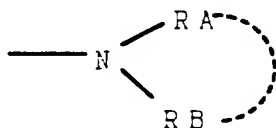
lesquels le radical



représente le radical

20 amino, mono ou diméthylamino, mono ou diéthylamino, méthyl-
éthylamino, monopropylamino ou monobutylamino.

Le radical



peut également représenter

un hétérocycle qui peut ou non comporter un hétéroatome sup-
plémentaire. On peut citer les radicaux pyrrolyle, imidazo-
25 lyle, indolyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle. On
préfère les radicaux pipéridino, morpholino ou pipérazinyle
éventuellement substitué ou le second atome d'azote, comme

par exemple dans méthylpipérazinyle, fluorométhylpipérazinyle, éthylpipérazinyle, propylpipérazinyle, phénylpipérazinyle ou benzylpipérazinyle : dans ces deux derniers radicaux, les radicaux phényle et benzyle peuvent être substitués, 5 comme par exemple dans chlorophényle ou trifluorophényle.

Par carboxy salifié on entend les sels formés par exemple avec un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut également citer les sels formés avec les bases organiques 10 telles que la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, 15 l'histidine, la N-méthylglucamine.

On préfère le sel de sodium.

Par radicaux alkyle éventuellement interrompus par un hétéroatome choisis parmi les atomes de soufre, d'oxygène ou d'azote, on entend les radicaux comprenant un ou plusieurs de 20 ces atomes, identiques ou différents dans leur structure, ces hétéroatomes ne pouvant évidemment pas être situés à l'extrémité du radical. On peut citer par exemple les radicaux alkoxyalkyle tels que méthoxyméthyle, méthoxyéthyle ou propyloxypropyle, les radicaux alkoxyalkoxyalkyle tels que 25 méthoxyéthoxyméthyle ou encore les radicaux alkylthioalkyle tels que par exemple propylthiopropyle, propylthioéthyle ou méthylthiométhyle.

Par radical hydroxyle estérifié, étherifié ou protégé, on entend respectivement les radicaux 30 $-O-C-\alpha_1$, $\alpha_2-O-\alpha_3$ ou $-O-P$,



formés à partir d'un radical hydroxyle $-OH$, selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier et dans lesquels 35 P représente un groupement protecteur, α_1 , α_2 et α_3 représentent notamment un radical alkyle, alkényle, alkynyle, aryle ou arylalkyle, ayant au plus 12 atomes de carbone et éventuellement substitués ainsi qu'il est

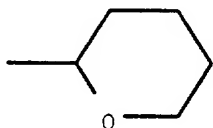
défini ci-dessus notamment pour R_3 .

Des exemples de groupement protecteur P, ainsi que la formation du radical hydroxyle protégé, sont donnés notamment dans le livre usuel de l'homme du métier : Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene, Harvard University, imprimé en 1981 par Wiley-Interscience Publishers, John Wiley & Sons.

Le groupement de protection du radical hydroxyle que peut représenter P, peut être choisi dans la liste ci-

10 dessous :

par exemple formyle, acétyle, chloroacétyle, bromoacétyle, dichloroacétyle, trichloroacétyle, trifluoroacétyle, méthoxyacétyle, phénoxyacétyle, benzoyle, benzoylformyle, p-nitrobenzoyle. On peut citer également les groupements éthoxycarbonyle, méthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, $\beta\beta\beta$ -trichloroéthoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle, 1-cyclo propyléthoxycarbonyle, tétrahydropyrannyle, tétrahydrothiopyrannyle, méthoxytétrahydropyrannyle, trityle, benzyle, 4-méthoxybenzyle, benzhydryle, trichloroéthyle, 1-méthyl
15 1-méthoxyéthyle, phtaloyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle, isovaléryle, oxalyle, succinyle et pivaloyle, phénylacétyle, phénylpropionyle, mésyle, chlorobenzoyle, para-nitrobenzoyle, para-tert-butylbenzoyle, caprylyle, acryloyle, méthylcarbamoyle, phénylcarbamoyle, naphtylcarbamoyle.
20 P peut notamment représenter le radical



30 ou encore un dérivé du silicium tel que triméthylsilyle.

Les radicaux carbamoyle et amino que peuvent représenter ou porter l'un ou plusieurs des radicaux définis dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit, désignent des radicaux non substitués ou substitués notamment par les
35 radicaux alkyle tels que définis ci-dessus pour donner les radicaux monoalkyl- ou dialkyl-amino ou -carbamoyle dans lesquels les radicaux alkyles sont éventuellement substitués et tels que définis ci-dessus et ci-après.

A titre d'exemple et de façon non exhaustive :

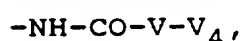
- le radical carbamoyle substitué désigne les groupes N-monoalkylcarbamoyle tel que N-méthylcarbamoyle, N-éthylcarbamoyle ; N,N-dialkyl carbamoyle, tel que N,N-diméthylcarbamoyle, N,N-diéthylcarbamoyle ; N-(hydroxyalkyl carbamoyle, tel que N-(hydroxyéthyl) carbamoyle ; phénylcarbamoyle ; pyridylcarbamoyle ; benzylcarbamoyle ; N-méthyl N-phénylcarbamoyle ; pyridylméthylcarbamoyle.
- le radical amino substitué désigne les radicaux mono ou dialkylamino dans lesquels le ou les radicaux alkyle ont la signification indiquée ci-dessus et représentent notamment les radicaux méthylamino, éthylamino, isopropylamino, diméthylamino, diéthylamino ou méthyléthylamino ; dans ces radicaux les radicaux alkyle sont eux-mêmes éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus notamment par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoxy, cyano, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, et représentent notamment les radicaux hydroxyalkyl-, cyanoalkyl-, carboxyalkyl- ou alcoxyalkylamino tels que par exemple méthoxyméthylamino, méthoxyéthylamino ou éthoxyéthylamino.

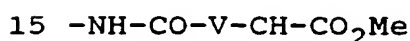
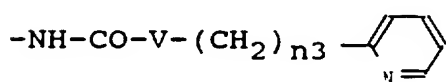
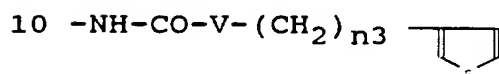
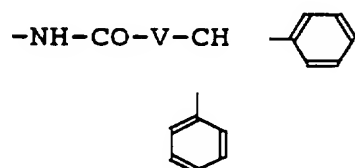
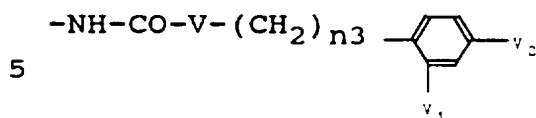
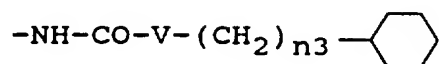
Le radical amino substitué peut être aussi un radical alcoxycarbonylamino, tel que notamment tert-butyloxycarbonylamino ou benzyloxycarbonylamino ou un radical acylamino dans lequel le radical acyl représente un radical alkylcarbonyle ou arylcarbonyle tels que notamment dans les radicaux acétylamino ou benzoylamino.

Les radicaux amino et carbamoyle peuvent notamment être substitués par les radicaux alcényles tels que allyle, alcanoyle tel que pivaloyle, aryle, arylalkyle, alkyl- et arylsulfonamide et aryl- ou alkylsulfonyl tels que définis ci-dessus et ci-après.

On peut citer notamment les radicaux arylsulfonylamino dans lesquels le radical arylsulfonyl représente par exemple, le radical paratoluène sulfonyl.

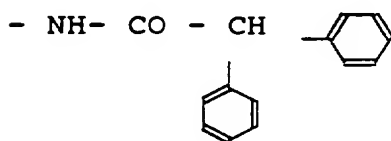
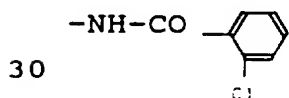
Dans le radical $-(NH)_m-SO_2-W$ tel que défini ci-dessus, W peut représenter notamment les radicaux suivants :

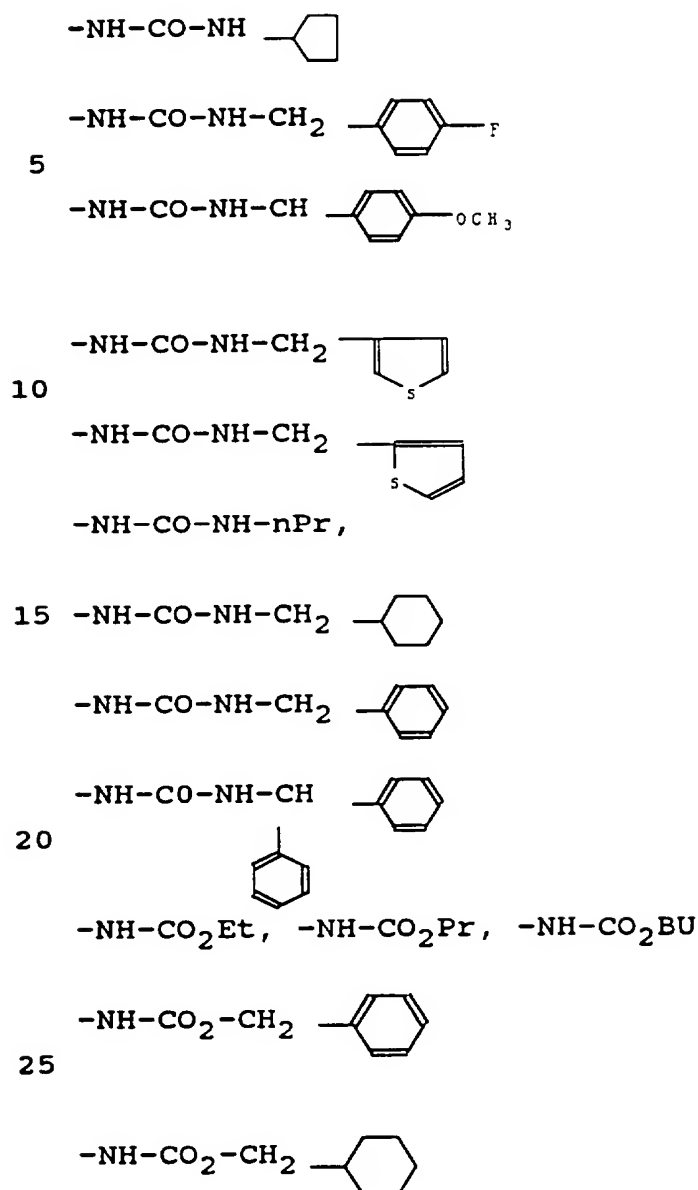




avec $n3$ représente un entier de 0 à 3, V représente une simple liaison ou les radicaux $-\text{NH}-$ et $-\text{O}-$, V_1 et V_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène notamment chlore ou fluor et un radical alcoxy notamment méthoxy et V_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle ou aryle tel que notamment méthyle, éthyle, propyle, butyle, vinyle, allyle, phényle ou pyridyle.

25 W peut ainsi représenter par exemple et de façon non exhaustive les radicaux :





Lorsque les produits de formule (I) telle que définie
 30 ci-dessus comportent un radical amino salifiable par un acide
 il est bien entendu que ces sels d'acides font également
 partie de l'invention.

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organi-
 ques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple,
 35 les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique,
 iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique,
 acétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succini-
 que, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique,

ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide 5 alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

On peut citer plus particulièrement les sels formés avec les acides chlorhydrique ou méthanesulfonique par exemple.

10 La présente invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle le ou les substituants que peuvent porter les radicaux alkyle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle, alkylaryle, alcoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio, arylalkylthio, sont 15 choisis parmi :

- i) les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle libre, salifié, estérifié ou éthérifié, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, carbamoyle éventuellement substitué, acyle, acyloxy, cyano, nitro, amino éventuellement substitué 20 par un ou deux radicaux alkyles identiques ou différents, le radical méthylène dioxo,
- ii) les radicaux alkyle, cycloalkyle, alcoxy et alkylthio eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux 25 hydroxyle libre, salifié ou éthérifié et carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,
- iii) les radicaux aryle et arylthio eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alcoxy, 30 trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié et tétrazolyle, les atomes de soufre étant éventuellement oxydés en sulfoxyde ou sulfone, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addi- 35 tion avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans

laquelle le ou les substituants que peuvent porter les radicaux alkyle, aryle, arylalkyle, alkylaryle, alcoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio, arylalkylthio, sont choisis parmi :

i) les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle libre, salifié ou éthérifié, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, le radical méthylène dioxo, le radical nitro,

ii) les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle libre, salifié, estérifié ou éthérifié et carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a tout particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle R_1 et R_2 sont choisis parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle, cycloalkyle, phényle et benzyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle libre, salifié, estérifié ou éthérifié, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, les radicaux dioxolannyl, adamantyle, benzodioxolannyle, tétrazolyle, méthylène dioxo, cycloalkyle, naphthyle et les radicaux isoxazole, alkyle, alkényle et alcoxy, ces derniers étant eux-mêmes éventuellement substitués par un radical hydroxyle libre, salifié, estérifié ou éthérifié ou un radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,

R_3 représente un atome d'hydrogène, les radicaux céto ; hydroxyle libre, salifié, estérifié ou éthérifié ; carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ; alcoxy éventuellement substitué par un radical hydroxyle libre, salifié, estérifié ou éthérifié ou un radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ; amino ; mono ou dialkylamino ; acylamino ; phénylsulfonamide ; alkylsulfonamide, alkylphénylsulfonamide, phénylthiourée, alkylthio et benzylthio, ces deux derniers étant éventuellement substitués par un radical hydroxyle

libre, salifié, estérifié ou éthérifié ou par un radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,

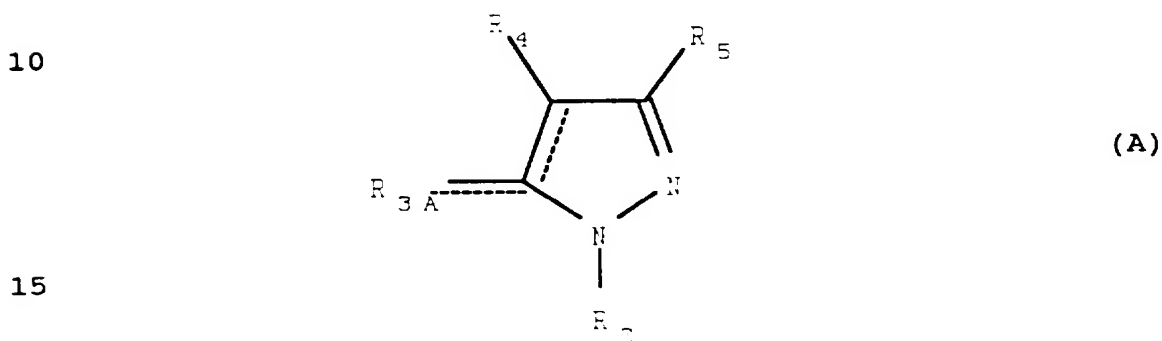
R₅ représente :

- i) un radical alkyle éventuellement substitué par un ou
5 plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène de préférence fluor,
- ii) alkylthio,
- iii) les radicaux phényle, tétrazolyle, benzyle, benzylidène, phénylthio et benzylthio, éventuellement substitués par un ou
10 plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle libre, salifié ou éthérifié, nitro, méthylène dioxo, carboxy libre, salifié ou estérifié, et alcoxy éventuellement substitué par un radical hydroxyle libre, salifié ou éthérifié ou un radical carboxy libre, salifié,
15 estérifié ou amidifié,
- iiii) un radical céto, hydroxyle libre, salifié ou éthérifié et alcoxy éventuellement substitué par un radical hydroxyle libre, salifié ou éthérifié, par un radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ou par un radical alkylthio,
- 20 R₄ représente un atome d'hydrogène ou l'une des valeurs indiquées pour R₅ à l'exception des radicaux alkyle et céto, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides
25 minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

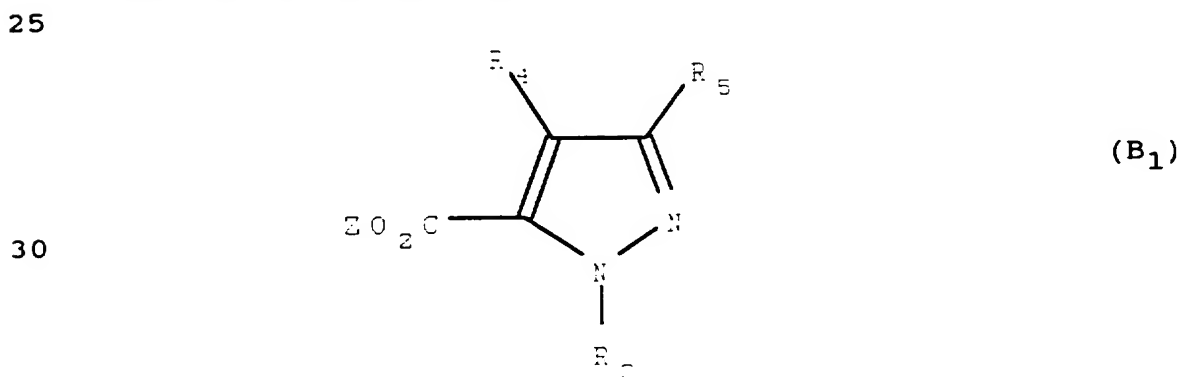
La présente invention a encore plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle R₄ représente un atome d'hydrogène ou
30 un radical carboxy libre, salifié ou estérifié, hydroxyle libre, salifié ou estérifié, benzyle ou benzylidène éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux méthylène dioxo, hydroxyle libre, salifié ou éthérifié et alcoxy éventuelle-
35 ment substitué par un radical hydroxyle libre, salifié ou éthérifié ou un radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et

diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a plus précisément pour objet les 5 produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, répondant aux produits de formules (A), (B₁), (B₂), (B₃), (C₁) et (C₂) :

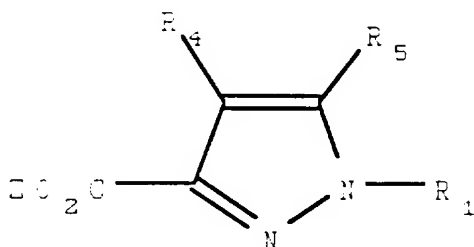


dans laquelle R_{3A} représente un radical céto ; hydroxyle libre, salifié ou estérifié ; alcoxy éventuellement substitué 20 par un radical hydroxyle libre, salifié ou éthérifié ou un radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ; amino ; mono- ou dialkylamino ; acylamino ; phénylsulfonamide ou alkylphénylsulfonamide, et R₂, R₄ et R₅ ont les significations indiquées ci-dessus :

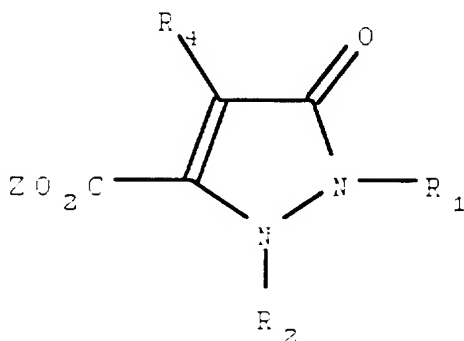


19

5

(B₂)

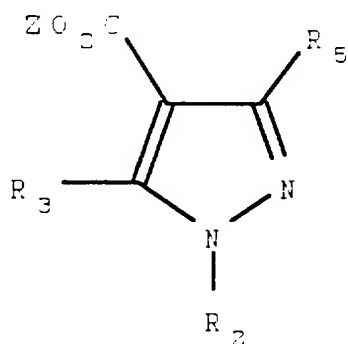
10

(B₃)

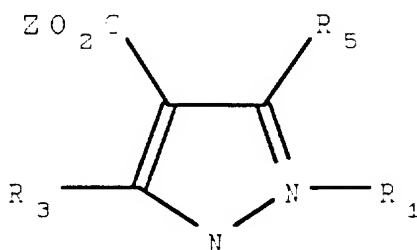
15

dans lesquelles R₁, R₂, R₄ et R₅ ont les significations indiquées ci-dessus, et Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

25

(C₁)

30

(C₂)

35

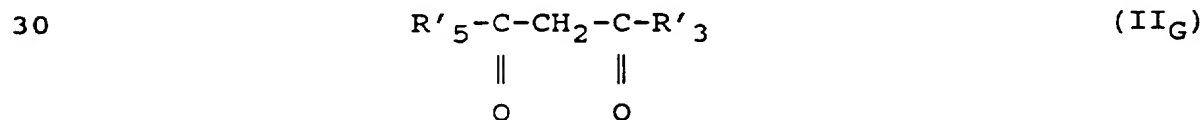
dans lesquelles R₁, R₂, R₃ et R₅ ont les significations indiquées ci-dessus, et Z représente un atome d'hydrogène ou

un radical alkyle,
 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes
 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-
 isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides
 5 minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organi-
 ques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi pour objet les produits :

- acide 2-((4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl)-1-((3-méthoxy-
 phényl) méthyl)-3-(trifluorométhyl) 1H-pyrazol-5-yl) oxy)
 10 acétique,
 - 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl)-1-((4-méthoxyphényl)
 méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-ol,
 - 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)
 méthyl)-3-(pentafluoroéthyl)-1H-pyrazol-5-ol,
 15 - N-(4-((benzodioxol-5-yl) méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)
 méthyl)-3-(phényl)-1H-imidazol-5-yl)-4-méthyl-benzènesul-
 fonamide,
 - acide 2-((4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl)-5-hydroxy 3-
 (trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl) méthyl)-3-méthoxy phénoxy-
 20 acétique,
 - acide 3-butyl 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-
 ((3-méthoxyphényl) méthyl) 1H-pyrazole 5-carboxylique,
 - acide 1-butyl 5-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-
 ((6-éthoxy 6-oxohexyl) thio) 1H-pyrazole 4-carboxylique.

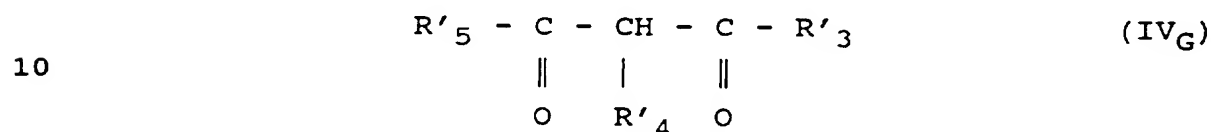
- 25 La présente invention a également pour objet le procédé
 de préparation des produits de formule (I) telle que définie
 ci-dessus, caractérisé en ce que,
soit l'on fait réagir un produit de formule (II_G) :



- dans laquelle R'₃ et R'₅ ont les significations indiquées
 35 ci-dessus pour R₃ et R₅ à l'exception du radical céto dans
 lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuel-
 lement protégées, avec un produit de formule (III) :



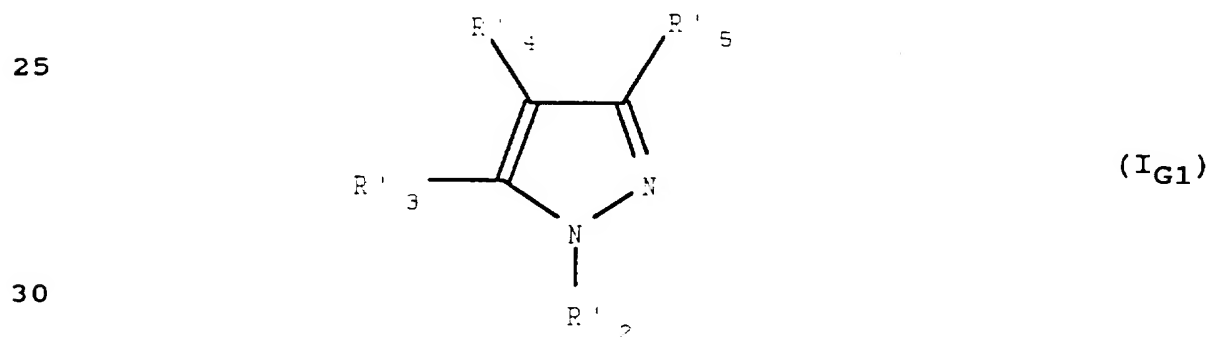
dans laquelle R'_4 a la signification indiquée ci-dessus, pour R_4 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées à l'exception de la valeur hydroxy libre, éthérifié ou estérifié et X représente un atome d'halogène pour obtenir un produit de formule (IV_G) :



dans laquelle R'_3 , R'_4 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on traite avec un dérivé d'hydrazine de formule (V) :



ou avec un sel de ce dérivé d'hydrazine, dans laquelle R'_2 a la signification indiquée ci-dessus pour R_2 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, pour obtenir un produit de formule (I_{G1}) :

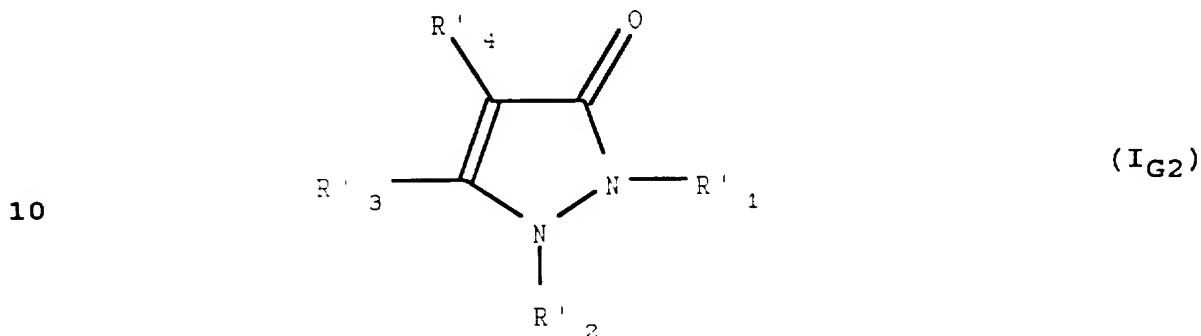


dans laquelle R'_2 , R'_3 , R'_4 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (I_{G1}) que lorsque R'_5 représente un radical hydroxyle, l'on peut faire réagir avec un produit de formule (XX) :



dans laquelle X_1 représente un groupement réactif et R'_1 a la signification indiquée ci-dessus pour R_1 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées pour obtenir un produit de formule (I_{G2}) :

5



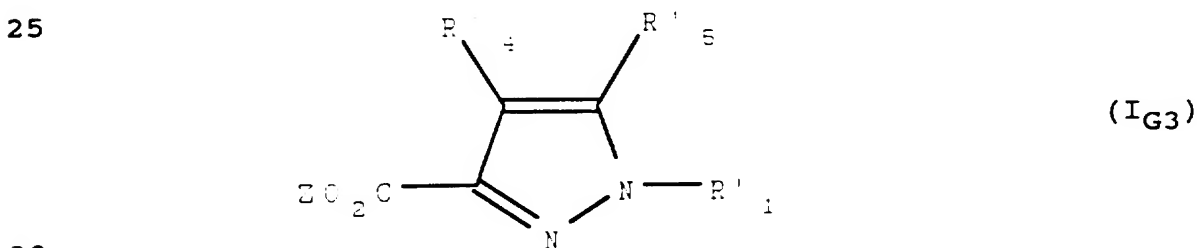
15 dans laquelle R'_1 , R'_2 , R'_3 et R'_4 ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (IV_G) que lorsque R'_3 représente un radical carboxy libre ou estérifié, l'on peut faire réagir avec un dérivé d'hydrazine de formule (V') :

20



dans laquelle R'_1 a la signification indiquée ci-dessus pour obtenir le produit de formule (I_{G3}) :

25



30

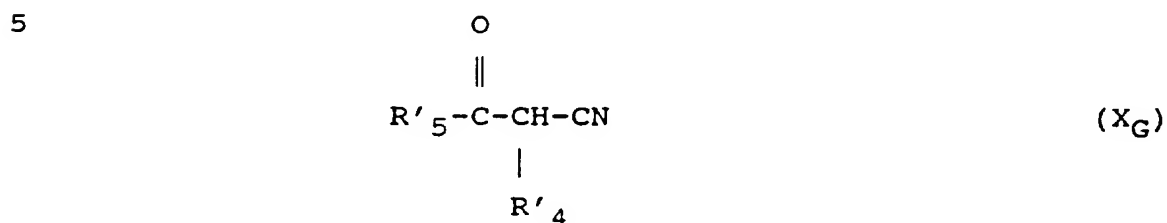
dans laquelle R'_1 , R'_3 , R'_4 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus et Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

soit l'on fait réagir un produit de formule (IX_G) :

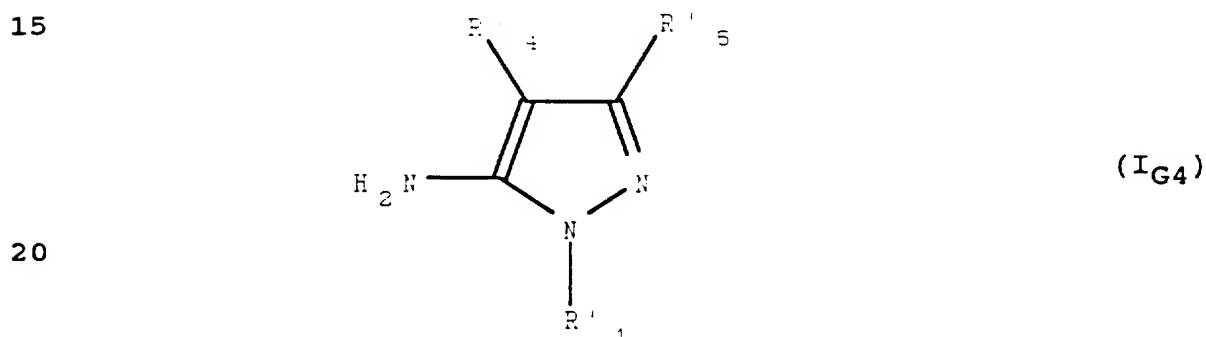
35



dans laquelle R'_5 a la signification indiquée ci-dessus, avec le produit de formule (III) telle que définie ci-dessus, pour obtenir le produit de formule (X_G) :



dans laquelle R'_4 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus que l'on fait réagir avec le produit de formule (V) pour obtenir le produit de formule (I_{G4}) :

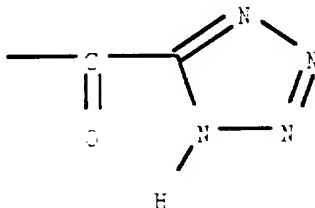


dans laquelle R'_1 , R'_4 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus,

25 produits de formule (I_{G1}), (I_{G2}), (I_{G3}) et (I_{G4}) que l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a1) une réaction d'halogénéation sur un atome d'hydrogène du
- 30 radical pyrazole suivi d'une réaction de substitution par un organométallique,
- a2) une réaction d'estérification de fonction acide ou hydroxyle,
- b) une réaction de saponification de fonction ester en fonc-
- 35 tion acide,
- c) une réaction de transformation de fonction ester en fonction acyle,
- d) une réaction de transformation de la fonction cyano en

- fonction acide,
- e) une réaction de transformation de fonction acide en fonction amide, puis éventuellement en fonction thioamide,
- f) une réaction de réduction de la fonction carboxy en fonction alcool,
- g) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy éventuellement substituée,
- h) une réaction d'oxydation de fonction hydroxyle en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
- i) une réaction de transformation du radical formyle en radical carbamoyle,
- j) une réaction de transformation du radical carbamoyle en radical nitrile,
- k) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,
- l) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio ou arylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant, puis le cas échéant transformation du sulfoxyde en fonction -SH et le cas échéant en -S-Z₂ dans lequel Z₂ a la signification telle que -S-Z₂ représente les valeurs correspondantes définies ci-dessus pour R₃ ou R₅,
- m) une réaction de transformation de fonction amine en fonction correspondante alkylamino, dialkylamino, acylamino, alkyl- et arylsulfonamide et aminosulfonyle éventuellement substitués,
- n) une réaction de transformation de fonction oxo en fonction thioxo,
- o) une réaction de transformation de fonction acide en fonction



35

éventuellement salifié,

p) une réaction de transformation de la fonction β -céto-

- sulfoxyde en fonction α -céto thio ester,
- q) une réaction de transformation d'un carbamate en urée et notamment d'un sulfonylcarbamate en sulfonylurée,
- r) une réaction d'éthérification de la fonction hydroxyle,
- 5 s) une réaction de transformation de la fonction ester en radical hydroxyalkyle ou alcoxyalkyle puis si désiré en radical alkyle,
- t) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- 10 u) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- v) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
- w) une réaction de clivage de la fonction méthylène dioxo en
- 15 fonction dihydroxyle,
- lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

La présente invention a ainsi pour objet le procédé de

20 préparation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que :

- a) pour préparer les produits de formule (I) dans laquelle l'un des substituants R_3 ou R_5 représente un radical hydroxyle libre, éthérifié, estérifié ou salifié ou un radical céto,
- 25 ou bien l'on traite un produit de formule (II) :



30

dans laquelle R' représente un reste ester de préférence alkyle et R'_5 a la signification indiquée ci-dessus pour R_5 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, avec un produit de formule (III) :

35



dans laquelle X représente un atome d'halogène et R'_4 a la

signification indiquée ci-dessus pour R_4 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, à l'exception des valeurs hydroxyle libre, éthérifié ou estérifié pour obtenir un produit de formule (IV) :

5

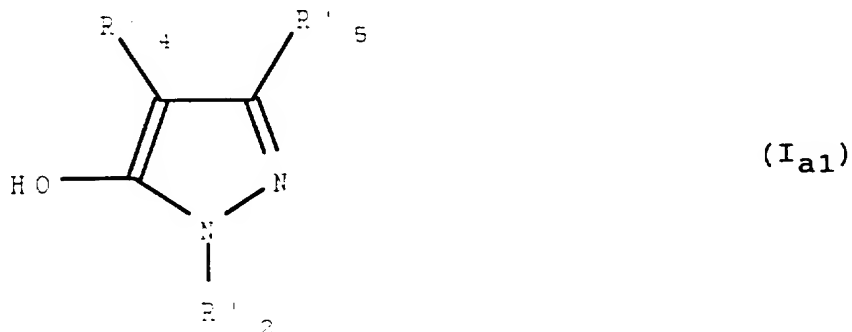


10 dans laquelle R' , R'_4 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on traite avec un dérivé de l'hydrazine de formule (V) :



15 ou un sel de ce dérivé de l'hydrazine dans laquelle R'_2 a la signification indiquée ci-dessus pour R_2 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, pour obtenir un produit de formule (I_{a1}) :

20



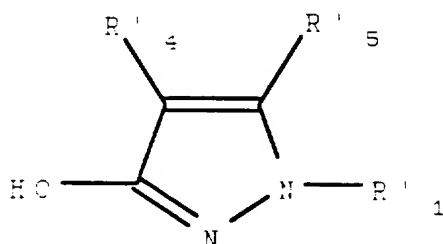
25

dans laquelle R'_2 , R'_4 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus, que lorsque R'_2 représente un atome d'hydro-
30 gène, l'on peut traiter avec un produit de formule (XX) :



dans laquelle R'_1 a la signification indiquée ci-dessus pour
35 R_1 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et X_1 représente un groupement réactif, pour obtenir le produit de formule (I_{a2}) :

5

(I_{a2})

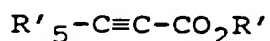
dans laquelle R'₁, R'₄ et R'₅ ont les significations indiquées ci-dessus,

10 ou bien l'on traite le produit de formule (V) telle que définie ci-dessus :

soit par le produit de formule (II) telle que définie ci-dessus,

soit par un produit de formule (VII) :

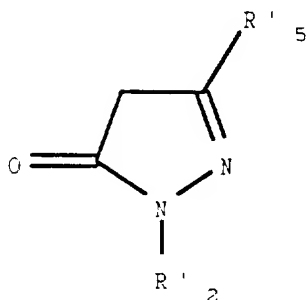
15



(VII)

dans laquelle R' et R'₅ ont les significations indiquées ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (VI) :

20

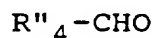


(VI)

25

dans laquelle R'₂ et R'₅ ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (VI) que l'on traite par un produit de formule (VIII) :

30

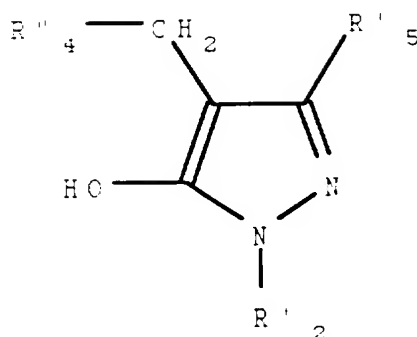


(VIII)

dans laquelle R''₄ représente un radical alkyle, aryle, aryl-
35 alkyle ou alkylaryle éventuellement substitués, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, pour obtenir, après hydrogénation, un produit de formule (I_{a3}) :

28

5

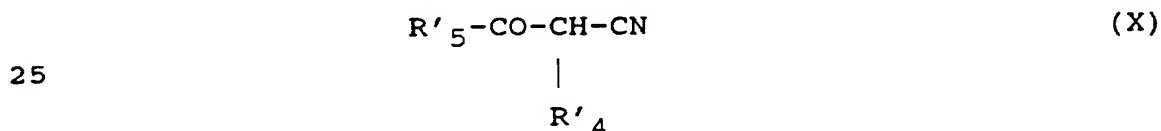
(I_{a3})

10 dans laquelle R'₂, R''₄ et R'₅ ont les significations indiquées ci-dessus,

b) pour préparer les produits de formule (I) dans laquelle l'un des substituants R₃ ou R₅ représente un radical amino, mono ou dialkylamino, le ou les radicaux alkyle étant éventuellement substitués, l'on traite un produit de formule (IX) :



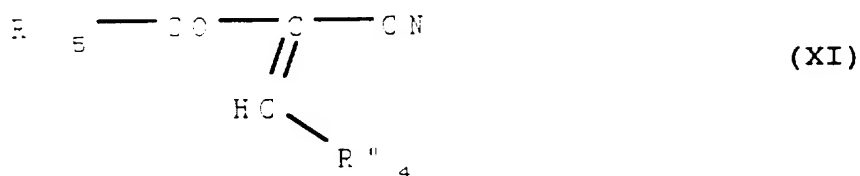
20 dans laquelle R'₅ a la signification indiquée ci-dessus, ou bien par un produit de formule (III) telle que définie ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (X) :



25

dans laquelle R'₄ et R'₅ ont les significations indiquées ci-dessus,

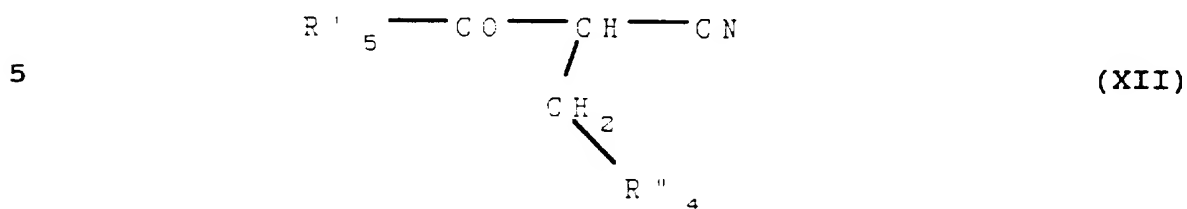
30 ou bien par un produit de formule (VIII) telle que définie ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (XI) :



35

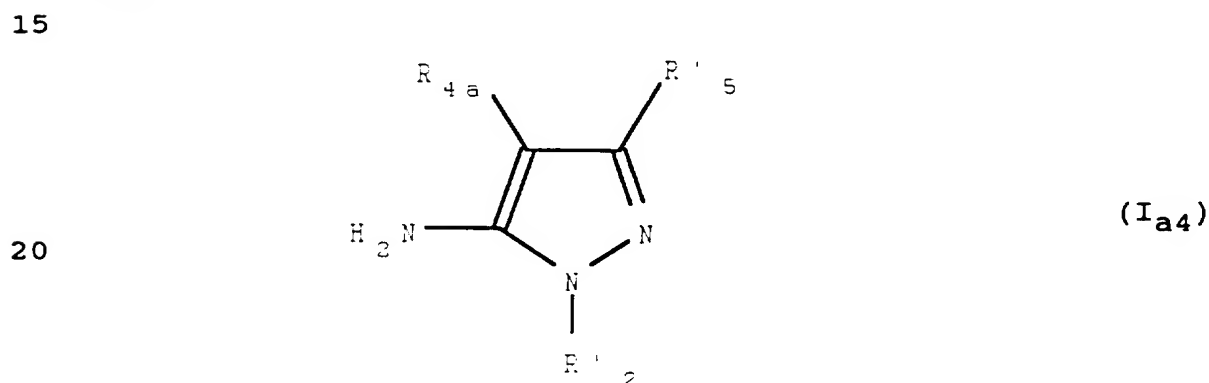
dans laquelle R'₄ et R'₅ ont les significations indiquées ci-

dessus, que l'on traite ensuite par un agent d'hydrogénation pour obtenir un produit de formule (XII) :



10 dans laquelle R'_4 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus,

produits de formules (X) et (XII) telles que définies ci-dessus que l'on traite par le produit de formule (V) telle que définie ci-dessus, pour obtenir le produit de formule (I_{a4}) :



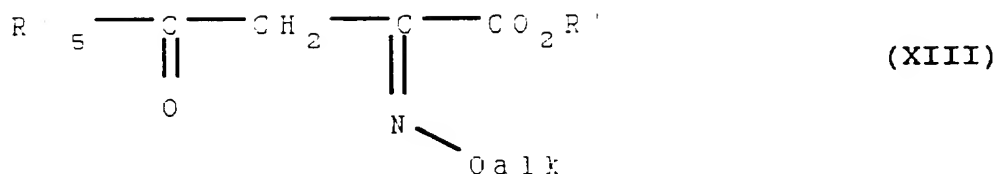
25 dans laquelle R'_2 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus, et R_{4a} représente $-\text{R}'_4$ ou $-\text{CH}_2-\text{R}''_4$ tels que définis ci-dessus,

c) pour préparer les produits de formule (I), dans laquelle l'un des substituants R_3 ou R_5 représente un radical carboxy libre, estérifié ou salifié,
30 ou bien l'on traite le produit de formule (II_c) :

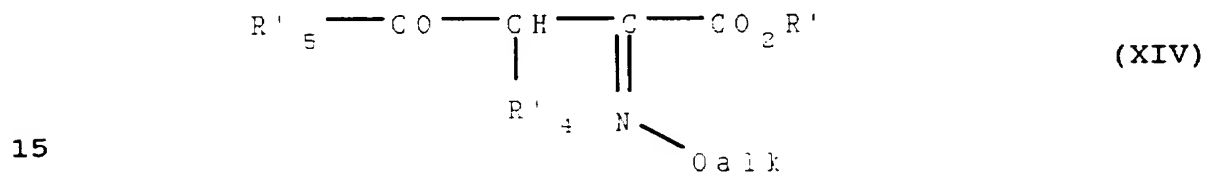


35

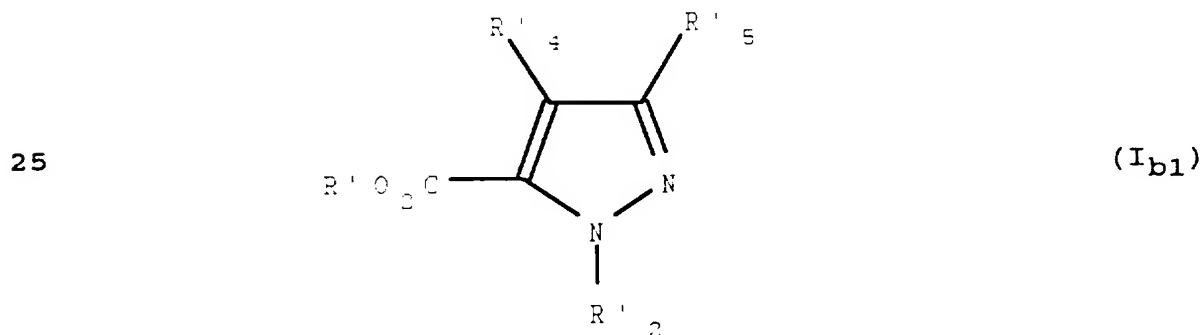
par un dérivé de l'hydroxylamine de formule $\text{H}_2\text{N}-\text{O}-\text{alk}$ dans laquelle alk représente un radical alkyle pour obtenir le produit de formule (XIII) :



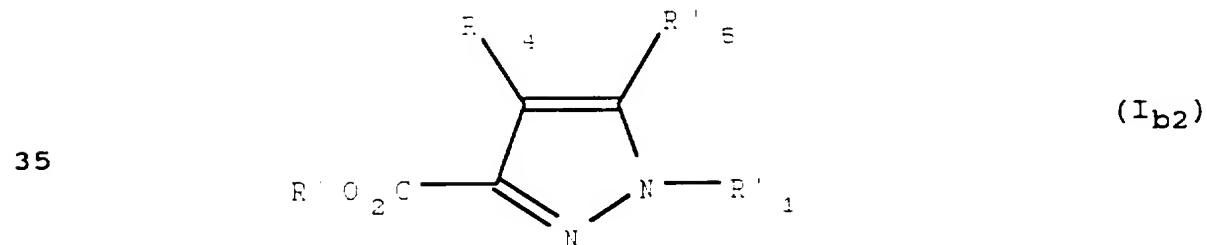
5 dans laquelle R', R'₅ et alk ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on traite avec le produit de formule (III) telle que définie ci-dessus, pour obtenir un produit de
10 formule (XIV) :



dans laquelle R', R'₄ et R'₅ ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on traite avec le dérivé d'hydrazine de
20 produit de formule (I_{b1}) ou (I_{b2}) :



30 ou

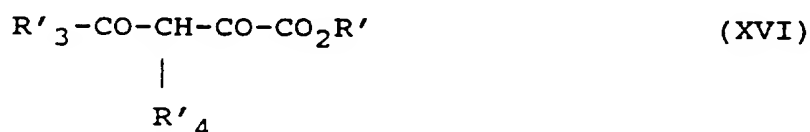


35 dans lesquelles R', R'₁, R'₂, R'₄ et R'₅ ont les significa-

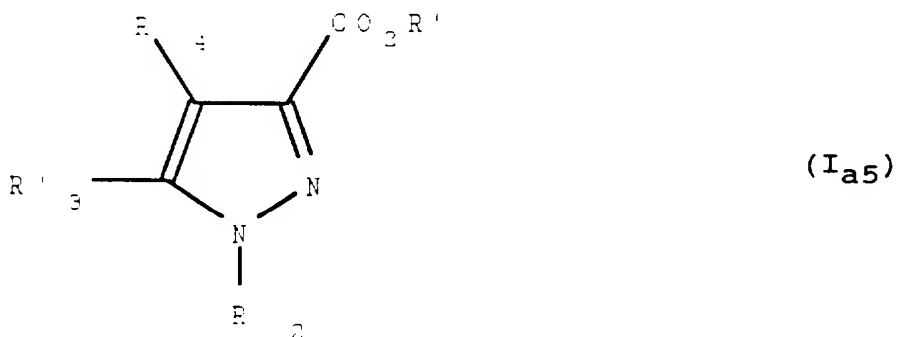
tions indiquées ci-dessus, R'_1 et R'_2 étant ici identiques, ou bien l'on fait agir un produit de formule (XV) :



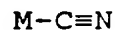
5 dans laquelle R'_3 a la signification indiquée ci-dessus pour R_3 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, avec le produit de formule (III) telle que défini ci-dessus, pour obtenir le produit de
10 formule (XVI) :



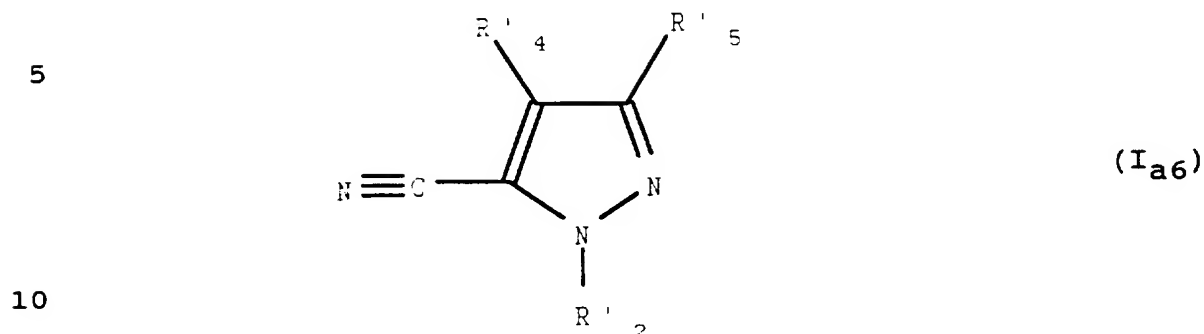
15 dans laquelle R' , R'_3 et R'_4 ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on fait réagir avec le produit de formule (V) telle que définie ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (I_{a5}) :



20 dans laquelle R' , R'_2 , R'_3 et R'_4 ont les significations indiquées ci-dessus,
25 ou bien pour obtenir les produits de formule (I_{b1}) telle que définie ci-dessus, l'on soumet les produits de formules (I_{a1}), (I_{a3}) et (I_{a4}) telles que définies ci-dessus d'abord à une transformation des radicaux hydroxyle ou amino en radi-
35 caux halogène ou pseudo halogène puis à une réaction avec le composé de formule :



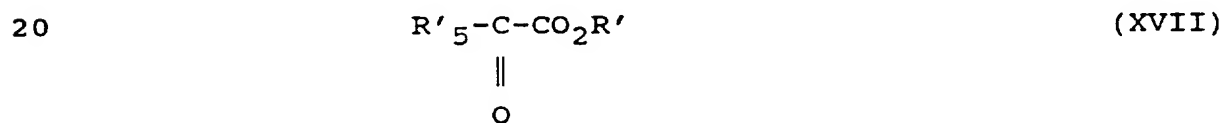
dans laquelle M représente un métal, pour obtenir le produit de formule (I_{a6}) :



dans laquelle R'₂, R'₄ et R'₅ ont les significations indiquées ci-dessus, que si désiré, l'on soumet à une réaction d'hydrolyse pour obtenir le produit de formule (I_{b1}) telle

15 que définie ci-dessus,

ou bien pour obtenir les produits correspondants dans lesquels R₄ représente un radical hydroxyle libre, étherifié ou estérifié, l'on traite un produit de formule (XVII) :



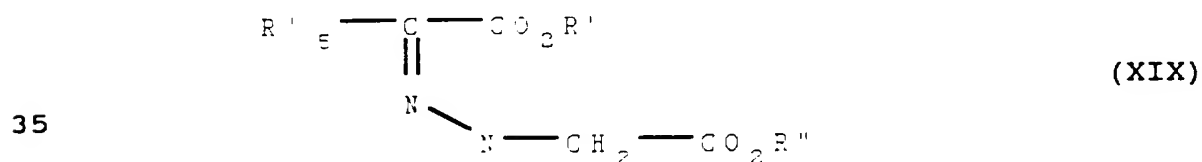
dans laquelle R' et R'₅ ont les significations indiquées ci-dessus, par un dérivé de l'hydrazine de formule (XVIII) :

25



dans laquelle R'' identique ou différent de R' est choisi

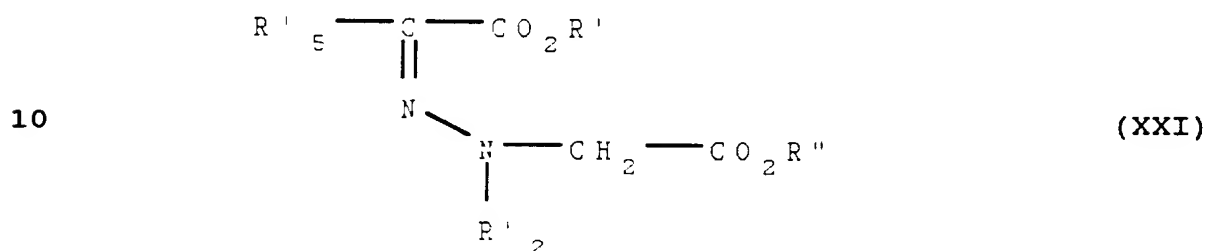
30 parmi les mêmes valeurs, pour obtenir un produit de formule (XIX) :



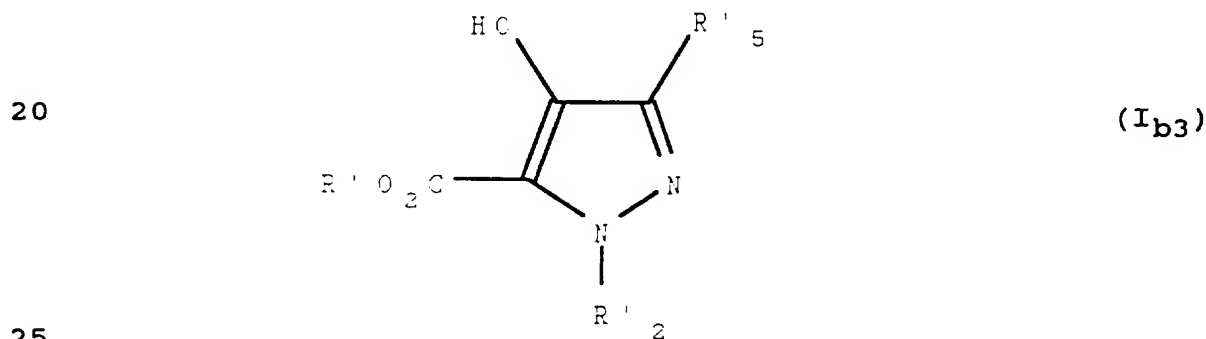
dans laquelle R', R'' et R'₅ ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on traite avec un produit de formule (XX') :



dans laquelle R'_2 a la signification indiquée ci-dessus et X_1 5 représente un groupement réactif, pour obtenir un produit de formule (XXI) :

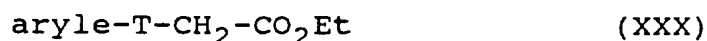


dans laquelle R' , R'' , R'_2 et R'_5 ont les significations indi- 15 quées ci-dessus, que l'on traite par une base forte pour obtenir un produit de formule (I_{b3}) :



dans laquelle R' , R'_2 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus, qui par des réactions usuelles permet, si désiré, d'obtenir le produit de formule (I_{b1}) telle que définie ci-dessus,

30 ou bien l'on fait agir le produit de formule (XVII) telle que définie ci-dessus dans laquelle R'_5 représente un radical alcoxy avec le composé de formule (XXX) :

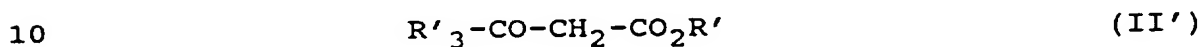


35 dans laquelle T représente un atome d'oxygène ou de soufre pour obtenir le produit de formule (XVI) telle que définie ci-dessus dans laquelle R'_4 représente le groupe -T-aryle tel

que défini ci-dessus, R'_3 représente un radical alcoxy et R' représente un radical alkyle, produit de formule (XVI) que l'on soumet aux réactions indiquées ci-dessus pour obtenir le produit de formule (Ia₅) dans laquelle R'_4 représente le

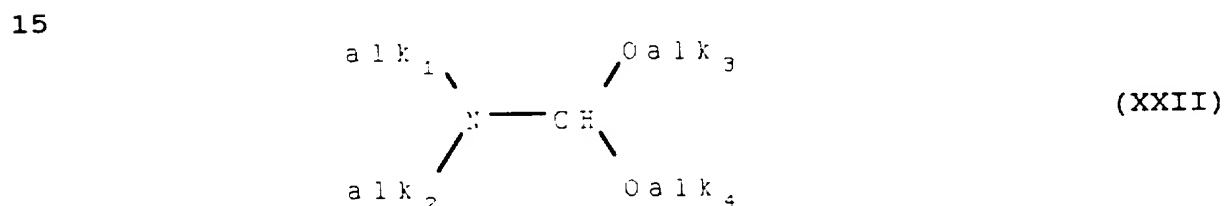
5 groupe -T-aryle,

d) pour préparer les produits de formule (I) dans laquelle R_4 représente un radical carboxy libre, estérifié ou salifié, l'on fait réagir un produit de formule (II') :

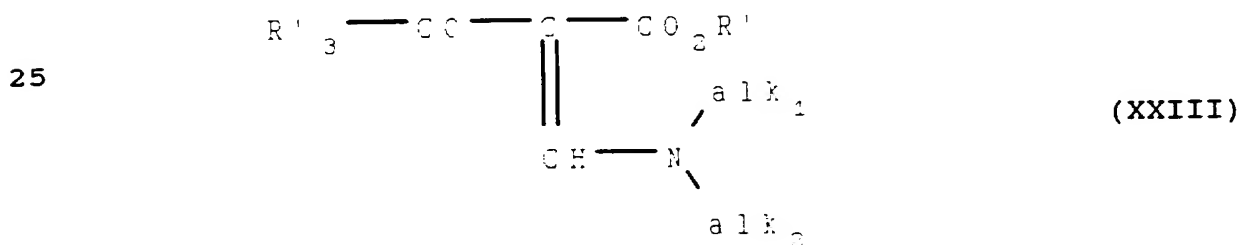


dans laquelle R' et R'_3 ont les significations indiquées ci-dessus,

ou bien avec un produit de formule (XXII) :

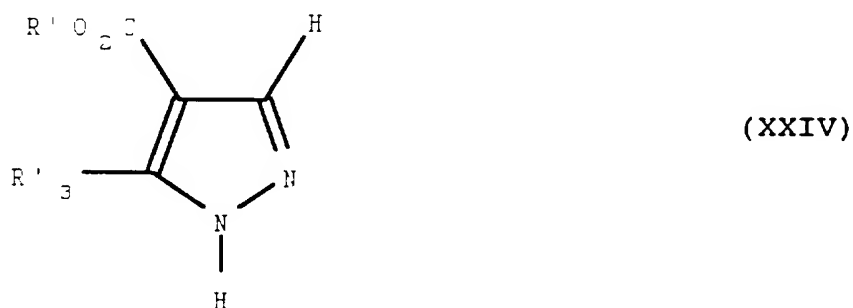


20 dans laquelle alk_1 , alk_2 , alk_3 et alk_4 , identiques ou différents, représentent un radical alkyle pour obtenir un produit de formule (XXIII) :

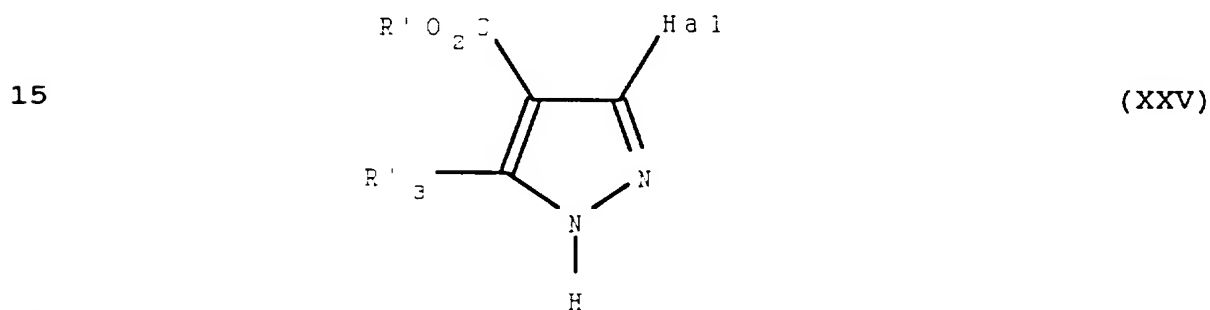


30 dans laquelle R' , R'_3 , alk_1 et alk_2 ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on traite par le produit de formule (V) telle que définie ci-dessus, pour obtenir le produit de formule (XXIV) :

35



10 dans laquelle R' et R'_3 ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on traite par un agent d'halogénéation pour obtenir un produit de formule (XXV) :



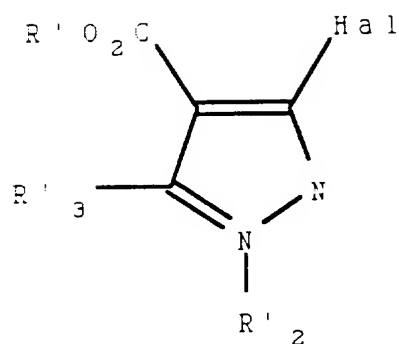
dans laquelle R' et R'_3 ont les significations indiquées ci-dessus, et Hal représente un atome d'halogène, que l'on traite par le produit de formule (XX) ou (XX') :



30 dans laquelle R'_1 , R'_2 et X_1 ont les significations indiquées ci-dessus, R'_1 et R'_2 étant identiques ou différents, pour obtenir les produits de formules (XXVI) et (XXVII) :

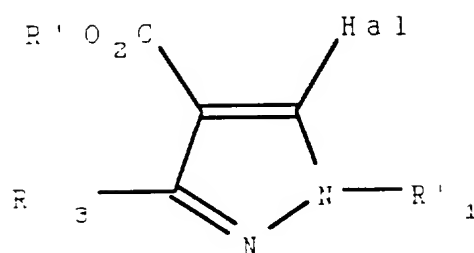
36

5



(XXVI)

10

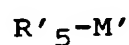


(XXVII)

15

dans laquelle R' , R'_1 , R'_2 , R'_3 et Hal ont les significations indiquées ci-dessus, sur lesquelles on fait agir un produit de formule (XXVIII) :

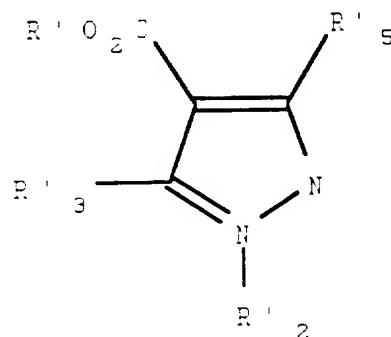
20



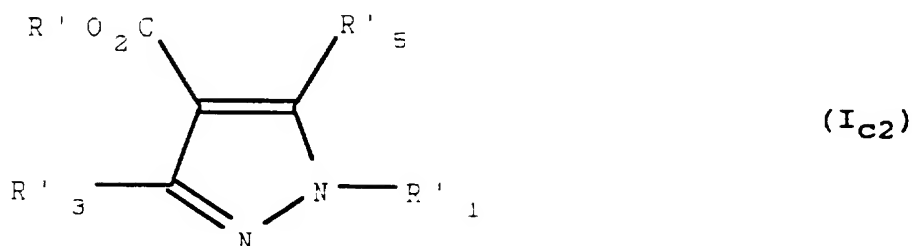
(XXVIII)

dans laquelle R'_5 a la signification indiquée ci-dessus et M' représente un métal, pour obtenir les produits de formules (I_{C1}) et (I_{C2}) :

30

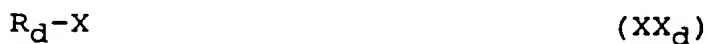
(I_{C1})

35

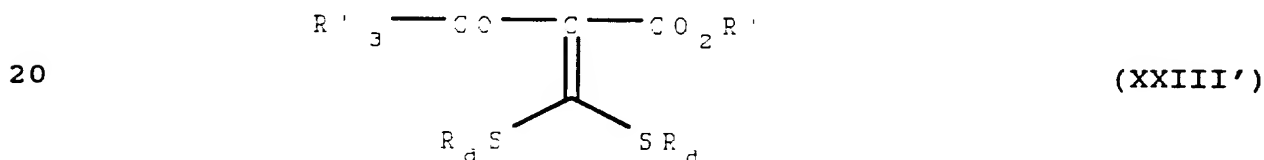


dans laquelle R', R'₁, R'₂, R'₃ et R'₅ ont les significations indiquées ci-dessus,

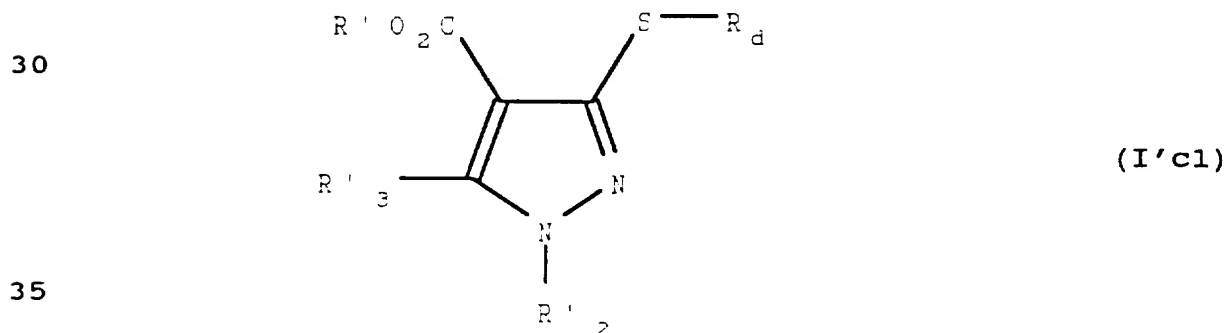
10 ou bien avec du disulfure de carbone et un produit de formule (XX_d) :



dans laquelle R_d représente un radical alkyle ou arylalkyle
15 éventuellement substitué et X représente un atome d'halogène, pour obtenir le produit de formule (XXIII') :

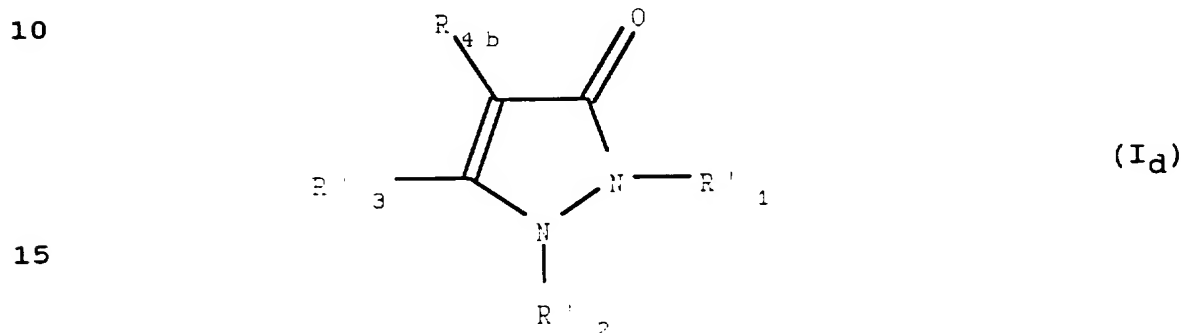


dans laquelle R', R'₃ et R_d ont les significations indiquées
25 ci-dessus et S représente un atome de soufre, que l'on traite avec un produit de formule (V) telle que définie ci-dessus, pour obtenir le produit de formule (I'_{c1}) :



dans laquelle R', R'₂, R'₃, R_d et S ont les significations indiquées ci-dessus,

e) pour préparer les produits de formule (I) dans laquelle R_1 et R_2 sont tous les deux différents d'un atome d'hydrogène, l'on fait réagir un produit de formule (XX) ou (XX') telles que définies ci-dessus, avec un produit de formule (I_{a1}), (I_{a2}), (I_{a3}), (I_{a4}), (I_{a6}), (I_{b1}), (I_{b2}), (I_{b3}), (I_{c1}), (I'_{c1}) ou (I_{c2}) telles que définies ci-dessus et dans lesquelles R'_5 représente un radical hydroxyle, pour obtenir les produits correspondants de formule (I_d) :



dans laquelle R_{4b} représente, le cas échéant un radical hydroxyle ou carboxy, R'_4 ou R_{4a} tels que définis ci-dessus et R'_1 , R'_2 et R'_3 ont les significations indiquées ci-dessus,

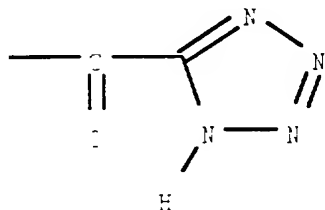
produits de formules (I_{a1}), (I_{a2}), (I_{a3}), (I_{a4}), (I_{a5}), (I_{a6}), (I_{b1}), (I_{b2}), (I_{b3}), (I_{c1}), (I'_{c1}), (I_{c2}) et (I_d) telles que définies ci-dessus, que l'on peut soumettre, si

25 désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a1) une réaction d'halogénéation sur un atome d'hydrogène du radical pyrazole suivi d'une réaction de substitution par un organométallique,
- 30 a2) une réaction d'estérification de fonction acide ou hydroxyle,
- b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
- c) une réaction de transformation de fonction ester en fonction acyle,
- 35 d) une réaction de transformation de la fonction cyano en fonction acide,
- e) une réaction de transformation de fonction acide en fonction

- tion amide, puis éventuellement en fonction thioamide,
- f) une réaction de réduction de la fonction carboxy en fonction alcool,
- g) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy éventuellement substituée,
- h) une réaction d'oxydation de fonction hydroxyle en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
- i) une réaction de transformation du radical formyle en radical carbamoyle,
- j) une réaction de transformation du radical carbamoyle en radical nitrile,
- k) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyne,
- l) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio ou arylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant, puis le cas échéant transformation du sulfoxyde en fonction -SH et le cas échéant en -S-Z₂ dans lequel Z₂ a la signification telle que -S-Z₂ représente les valeurs correspondantes définies ci-dessus pour R₃ ou R₅,
- m) une réaction de transformation de fonction amine, en fonction correspondante alkylamino, dialkylamino, acylamino, alkyl- et arylsulfonamide et aminosulfonyle éventuellement substitués,
- n) une réaction de transformation de fonction oxo en fonction thioxo,
- o) une réaction de transformation de fonction acide en fonction

30



35 éventuellement salifié,

- p) une réaction de transformation de la fonction β -céto-sulfoxyde en fonction α -céto thio ester,
- q) une réaction de transformation d'un carbamate en urée et

- notamment d'un sulfonylcarbamate en sulfonylurée,
r) une réaction d'éthérification de la fonction hydroxyle,
s) une réaction de transformation de la fonction ester en
radical hydroxyalkyle ou alcoxyalkyle puis en dérivé en
5 radical alkyle,
t) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que
peuvent porter les fonctions réactives protégées,
u) une réaction de salification par un acide minéral ou orga-
nique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
10 v) une réaction de dédoublement des formes racémiques en
produits dédoublés,
w) une réaction de clivage de la fonction méthylène dioxo en
fonction dihydroxyle,
lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous
15 toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères
et diastéréoisomères.

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de
l'invention, le procédé décrit ci-dessus peut être réalisé de
la façon suivante :

- 20 l'action des produits de formule (III) sur les produits de
formule (IIG), (II), (II_C) ou (XV) est effectuée en présence
d'une base forte ou d'un carbonate : on peut opérer par
exemple en présence d'hydruure ou d'éthylate de sodium dans un
solvant aprotique tel que le toluène ou encore en présence de
25 carbonate de sodium ou de potassium par exemple dans le
diméthylformamide.

Les conditions de cette réaction sont par exemple dé-
crites dans J. Org. Chem. Vol. 39, N° 22, (1974), p. 3271.

- Dans le composé de formule (III), X représente de pré-
30 férence un atome de chlore, de brome ou d'iode.

On peut opérer en présence d'un catalyseur tel que
l'aliquot 336 et d'iodure de potassium notamment lorsque X
représente un atome de chlore.

- L'action des produits de formule (V) sur les produits de
35 formule (IV_C), (IV) ou (II) peut être effectuée en présence
d'un acide tel que l'acide acétique au reflux ou encore dans
un alcool tel que le méthanol ou l'éthanol.

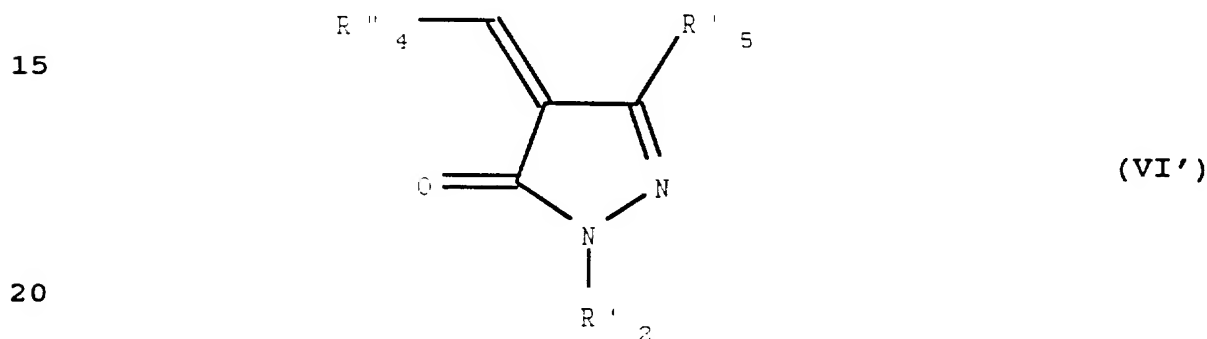
Lorsque les produits de formule (V) ou (XVIII) sont sous

forme d'un sel d'hydrazine qui peut être par exemple le chlorhydrate, on opère de préférence en présence d'une base telle que la soude ou l'ammoniaque pour obtenir d'abord la base libre.

5 La réaction du produit de formule (V) avec le produit de formule (VII) peut être réalisée par exemple dans un alcool tel que notamment l'éthanol.

L'action du produit de formule (VIII) sur le produit de formule (VI) est effectuée de préférence en présence de
10 chlorure de zinc dans un solvant aprotique tel que le toluène, le dioxanne ou encore l'acétonitrile.

On obtient alors un produit de formule (VI') :



dans laquelle R'2, R''4 et R'5 ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on traite par un agent d'hydrogénation de préférence l'hydrogène sur palladium, pour obtenir le
25 produit de formule (Ia3).

L'action du produit de formule (IXG) ou (IX) sur le produit de formule (III) peut être réalisée dans un solvant tel que le diméthylformamide en présence d'une base telle que par exemple l'hydrure de sodium.

30 La réaction du produit de formule (IX) sur le produit de formule (VIII), peut être réalisée dans un solvant tel que par exemple le toluène ou le dioxanne en présence de chlorure de zinc anhydre.

L'hydrogénation du produit de formule (XI) en produit de
35 formule (XII) peut être réalisée selon les conditions usuelles telles que notamment sur palladium dans un solvant tel que le méthanol.

La réaction du produit de formule (XG), (X) ou (XII)

avec le produit de formule (V) pour obtenir respectivement le produit de formule (I_{G4}) ou (I_{a4}) peut être réalisée dans un solvant tel que par exemple l'éthanol en présence d'une base forte telle que par exemple la soude notamment quand le
5 dérivé d'hydrazine de formule (V) est sous forme de chlorhydrate.

La réaction du produit de formule (II_C) avec un dérivé de l'hydroxylamine tel que notamment la méthoxyamine peut être réalisée dans un alcool tel que par exemple l'éthanol
10 sous azote.

La réaction du produit de formule (XIII) ainsi obtenu avec un produit de formule (III) peut être réalisée par exemple dans un solvant anhydre tel que le diméthylformamide en présence d'une base faible telle que par exemple le carbo-
15 nate de sodium ou de potassium et d'iodure de potassium.

La réaction du produit de formule (XIV) avec le produit de formule (V) pour obtenir les produits de formule (I_{b1}) ou (I_{b2}), peut être réalisée par exemple dans un mélange d'éthanol et de méthoxyéthanol de préférence à chaud. On peut
20 obtenir ainsi un mélange de (I_{b1}) et (I_{b2}). La réaction du produit de formule (XVI) avec le produit de formule (V) pour obtenir le produit de formule (I_{a5}) peut être réalisée dans un solvant tel que par exemple l'éthanol au reflux.

La réaction du produit de formule (I_{a1}), (I_{a3}) ou (I_{a4})
25 avec le composé de formule $M-C\equiv N$ dans lequel M représente un métal choisi parmi le sodium, le lithium, le potassium ou le cuivre pour obtenir le produit de formule (I_{a6}), peut être réalisée par exemple par action du cyanure de potassium dans un solvant tel que le diméthylformamide, étant entendu qu'au
30 préalable le radical OH des produits de formules (I_{a1}) et (I_{a3}) est transformé en un atome d'halogène par exemple par action d'oxychlorure ou -bromure de phosphore et le radical NH_2 du produit de formule (I_{a4}) est transformé en diazanium par action de nitrite de sodium en présence d'un acide miné-
35 ral tel que par exemple l'acide chlorhydrique. On peut noter que bien évidemment on peut de la même manière que l'on obtient le produit de formule (I_{b1}) à partir des produits de formule (I_{a1}), (I_{a3}) et (I_{a4}), obtenir le produit de formule

(I_{b2}) à partir du produit de formule (I_{a2}).

L'action des produits de formule (XVII) sur le dérivé d'hydrazine de formule (XVIII) peut être effectuée par exemple en présence d'acide acétique au reflux dans l'éthanol. La
5 réaction peut être réalisée en présence d'ammoniaque.

La réaction du produit de formule (XIX) avec le produit de formule (XX') peut être réalisée par exemple dans un solvant tel que le diméthylformamide en présence d'une base faible telle que le bicarbonate de sodium ou de potassium et
10 du iodure de sodium.

La transformation du produit de formule (XXI) en produit de formule (I_{b3}) peut être réalisée par exemple en présence d'une base forte telle que l'éthylate de sodium par exemple au reflux dans l'éthanol.

15 Les conditions de cette réaction sont décrites par exemple dans la publication TETRAHEDRON LETTERS n° 19, p. 1591-1592 (1971).

La réaction du produit de formule (XVII) avec le produit de formule (XXX) pour obtenir le produit de formule (XVI)
20 telle que définie ci-dessus est effectuée selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier. Une illustration est donnée dans la partie expérimentale.

La réaction du produit de formule (II') avec le produit de formule (XXII) pour obtenir le produit de formule (XXIII)
25 peut être réalisée par simple mise en présence des deux produits de préférence à chaud.

La réaction du produit de formule (II') avec le produit de formule (XX_d) et du disulfure de carbone pour obtenir le produit de formule (XXIII') peut être réalisée en présence de
30 fluorure de potassium sur alumine.

La réaction du produit de formule (V) avec le produit de formule (XXIII) ou (XXIII') pour obtenir respectivement le produit de formule (XXIV) ou (I'_{c1}) peut être réalisée comme indiquée ci-dessus, notamment dans l'éthanol.

35 L'halogénéation du produit de formule (XXIV) en produit de formule (XXV) peut être réalisée dans les conditions usuelles par un agent d'halogénéation tel que par exemple le brome dans l'acide acétique.

La réaction du produit de formule (XXVI) ou (XXVII) avec le produit de formule (XXVIII) pour obtenir le produit de formule (I_{C1}) ou (I_{C2}) peut être réalisée dans les conditions usuelles d'un organo métallique tel que par exemple un organo
5 zincique, en présence d'un catalyseur tel que par exemple le palladium tétrakis.

Dans le composé de formule (XXVIII), M' représente de préférence le magnésium ou le zinc : comme exemple d'un tel composé, on peut citer le zincique de iodo benzyle.

10 Dans les composés de formules (XX) et (XX'), X_1 peut être un atome d'halogène ou un pseudo-halogène tel qu'un tosyle ou un mésyle.

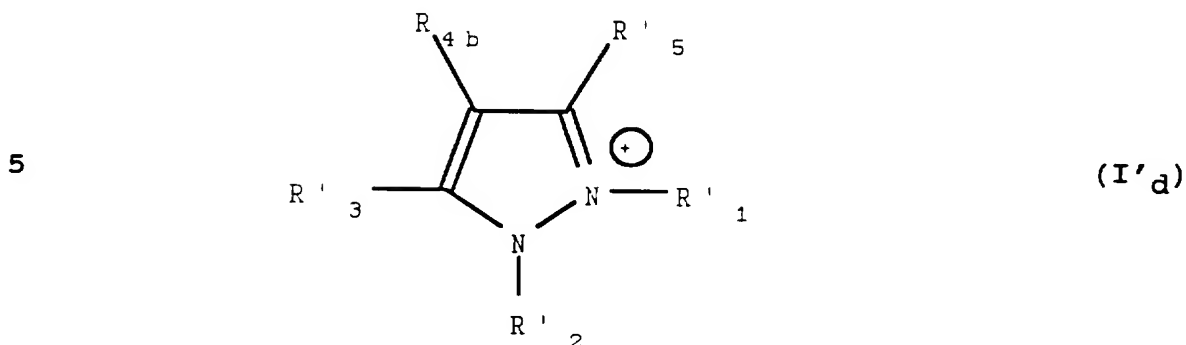
R'_1X_1 peut également représenter un sulfate par exemple un sulfate d'alkyle tel que le sulfate de méthyle.

15 La réaction des produits de formules (I_{a1}), (I_{a2}), (I_{a3}), (I_{a4}), (I_{a6}), (I_{b1}), (I_{b2}), (I_{b3}), (I_{C1}), (I'_{C1}) ou (I_{C2}), avec le composé de formule (XX) ou (XX') pour obtenir un produit de formule (I_d) est effectuée de préférence à chaud dans un solvant aprotique tel que le toluène ou le
20 diméthylformamide, avec par exemple un iodure d'alkyle tel que l'iodure de méthyle en présence d'une base telle que par exemple l'hydrure de sodium ou du carbonate de sodium ou de potassium.

Dans le composé de formule (I_d), R'_3 représente donc
25 notamment les radicaux hydroxyle, amino et carboxy éventuellement substitués ainsi que cyano.

La réaction des produits de formule (XX) ou (XX') avec les produits de formules (I_{a1}), (I_{a2}), (I_{a3}), (I_{a4}), (I_{a6}), (I_{b1}), (I_{b2}), (I_{b3}), (I_{C1}), (I'_{C1}) ou (I_{C2}), telles qu'indi-
30 quées ci-dessus peut également être réalisée dans les mêmes conditions lorsque R'_5 est choisi parmi les valeurs autres que hydroxyle de R_5 telles que définies ci-dessus dans les produits de formule (I).

On obtient alors le produit de formule (I'_d) :



10 dans laquelle R'_1 , R'_2 , R'_3 , R_{4b} et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus.

La réaction du produit de formule (XX) avec le produit de formule (I_{G1}) ou (I_{a1}) pour obtenir un produit de formule (I_{G2}) ou (I_{a2}) et la réaction du produit de formule (XX) ou
 15 (XX') avec le produit de formule (XXV) pour obtenir le produit de formule (XXVI) ou (XXVII) peut être réalisée dans les mêmes conditions que celles décrites ci-dessus pour obtenir le produit de formule (I_d).

Il est à noter qu'avec le produit de formule (I_{a2}) peut
 20 être obtenu le produit dans lequel le radical R'_1 est lié à l'autre atome d'azote du cycle pyrazole.

Selon les valeurs de Z, R' , R'_1 , R''_1 , R'_2 , R''_2 , R'_3 , R''_3 , R'_4 , R''_4 , R_{4a} et R'_5 , les produits de formules (I_{G1}), (I_{G2}), (I_{G3}), (I_{G4}), (I_{a1}), (I_{a2}), (I_{a3}), (I_{a4}), (I_{a5}),
 25 (I_{a6}), (I_{b1}), (I_{b2}), (I_{b3}), (I_{c1}), (I'_{c1}), (I_{c2}) et (I_d) constituent ou non des produits de formule (I) et peuvent être transformés en d'autres produits de formule (I) ou donner des produits de formule (I), en étant soumis à une ou plusieurs des réactions a) à w) indiquées ci-dessus.

30 Ainsi les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle, acyle, carboxy libres ou encore amino et monoalkylamino qui peuvent être protégés par les
 35 groupements protecteurs appropriés.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple

par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydropyrannyle, benzyle ou acétyl,

- les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyl, trityl, benzyle, tert-butoxycarbonyl, phthalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,

- les groupements acyles tel que le groupement formyle peuvent être protégés par exemple sous forme de cétals ou de thiocétals cycliques ou non cycliques tels que le diméthyl ou diéthylcétal ou l'éthylène dioxycétal, ou le diéthylthiocétal ou l'éthylènedithiocétal,

- les fonctions acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, amidifiées par une amine primaire ou secondaire par exemple dans du chlorure de méthylène en présence, par exemple, de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(diméthylamino-propyl) carbodiimide à la température ambiante :

- les fonctions acide peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzyliques ou tert butyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

Les réactions auxquelles les produits de formules (I_{G1}), (I_{G2}), (I_{G3}), (I_{G4}), (I_{a1}), (I_{a2}), (I_{a3}), (I_{a4}), (I_{a5}), (I_{a6}), (I_{b1}), (I_{b2}), (I_{b3}), (I_{c1}), (I'_{c1}), (I_{c2}) et (I_d) telles que définies ci-dessus peuvent être soumis, si désiré ou si nécessaire, peuvent être réalisées, par exemple, comme indiqué ci-après.

a1) La réaction d'halogénéation peut notamment être une bromation au moyen du N-bromosuccinimide suivie d'une réaction de substitution par couplage avec un organométallique tel que notamment un organostanneux en présence d'un catalyseur tel qu'un dérivé du palladium (Pd(dba)-CHCl₃). Cette réaction peut notamment être effectuée sur le produit de formule (I_{b1}) lorsque R'₄ représente un atome d'hydrogène.

a2) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

b) Les éventuelles transformations de fonctions ester en fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline
 5 par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

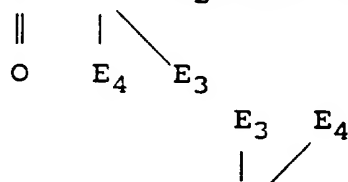
c) la réaction d'addition sur la fonction ester $-C-O-E_1$



10

dans laquelle E_1 peut représenter un radical alkyle ou aryle éventuellement substitué et éventuellement protégé en fonction acyle $-C-C-E_2$ peut être réalisée notamment par

15



action de l'anion carboné $-C-E_2$ dans lequel E_2 , E_3 et E_4 , identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydro-
 20 gène, les radicaux alkyl, alkylthioaryle, alkylsulfoxyde, arylsulfoxyde, alkylsulfone, arylsulfone, acyle, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, les radicaux alkyle, alkylthio et aryle étant éventuellement substitués et éventuellement protégés ainsi qu'il est indiqué ci-dessus.

25 Une telle réaction est réalisée notamment ainsi qu'il est décrit dans la partie expérimentale, ou selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

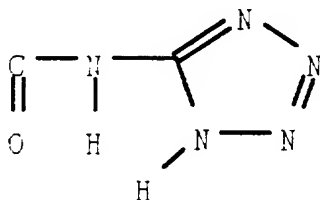
d) Les éventuelles fonctions cyano des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction
 30 acide dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par exemple par une double hydrolyse réalisée en milieu acide tel que par exemple dans un mélange d'acide sulfurique, d'acide acétique glacial et d'eau, ces trois composés étant de préférence en proportions égales, ou encore
 35 dans un mélange de soude, d'éthanol et d'eau au reflux.

e) la réaction de transformation de fonction acide en fonction amide peut notamment être réalisée par formation d'abord d'un chlorure d'acide selon les conditions usuelles connues

de l'homme du métier et par exemple par action de SOCl_2 puis amidification ci-dessus, ou encore par amidification directe de l'acide ci-dessus.

Notamment on peut obtenir le radical

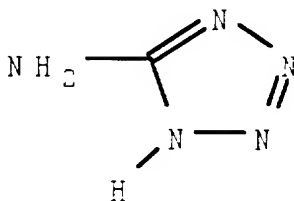
5



10

en transformant la fonction acide en chlorure d'acide, notamment par action de SOCl_2 dans un solvant tel que par exemple le toluène, ou le benzène, puis en faisant agir l'amine

15



20

L'amide ainsi obtenue peut alors si désiré, être transformée en thioamide par action notamment du réactif de LAWESSON dans le toluène,

f) Les éventuelles fonctions carboxy libre ou estérifié des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier : les éventuelles fonctions carboxy estérifié peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme du métier et notamment par de l'hydruire de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofurane ou encore le dioxane ou l'éther éthylique.

Les éventuelles fonctions carboxy libre des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool notamment par de l'hydruire de bore.

g) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par exemple par du

tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide trifluoro acétique au
5 reflux.

h) Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction aldéhyde ou acide par oxydation dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par
10 action de l'oxyde de manganèse pour obtenir les aldéhydes ou du réactif de Jones pour accéder aux acides.

Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits ci-dessus peuvent également faire l'objet de substitutions ainsi qu'il est décrit dans les exemples ci-après.

15 i) j) Les réactions de transformation de radical formyle en radical carbamoyle et de radical carbamoyle en radical nitrile, sont réalisées notamment pour R_3 et R_4 selon les conditions usuelles connues de l'homme du métier, telles que par exemple passage par le céto nitrile et déplacement par
20 une amine (Chem. Comm. 1971, p. 733).

k) Les éventuelles fonctions nitrile des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en tétrazolyne dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par cycloaddition d'un azidure métallique tel que par exemple l'azidure de sodium ou un azidure
25 de trialkylétain sur la fonction nitrile ainsi qu'il est indiqué dans la méthode décrite dans l'article référencé comme suit :

J. Organometallic Chemistry., 33, 337 (1971) KOZIMA S. & coll.

30 l) Les éventuels groupements alkylthio ou arylthio des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformés en les fonctions sulfoxyde ou sulfone correspondantes dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par les peracides comme par exemple l'acide
35 peracétique ou l'acide métachloroperbenzoïque ou encore par l'ozone, l'oxone, le périodate de sodium dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène ou le dioxanne à la température ambiante.

L'obtention de la fonction sulfoxyde peut être favorisée par un mélange équimolaire du produit renfermant un groupement alkylthio ou arylthio et du réactif tel que notamment un peracide.

- 5 L'obtention de la fonction sulfone peut être favorisée par un mélange du produit renfermant un groupement alkylthio ou arylthio avec un excès du réactif tel que notamment un peracide.

La transformation du sulfoxyde en thiol est obtenue par
10 la réaction de PUMMERER par exemple en présence d'anhydride trifluoroacétique ; la transformation du substituant SH en SZ₂ peut être obtenue par action d'un dérivé halogéné Hal-Z₂ par exemple l'éthyl 6-bromohexanoate.

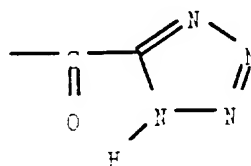
m) Les éventuelles fonctions amine des produits décrits ci-
15 dessus peuvent être, si désiré, transformées en les fonctions alkylamino, dialkylamino, acylamino, alkyl- et arylsulfonamide et aminosulfonyle éventuellement substituées correspondantes dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier, à titre d'exemple, on peut citer l'action de chlorure
20 de tosyloxy en présence de pyridine dans du chlorure de méthylène pour transformer l'amine en fonction arylsulfonylamino ici tosylamino,

n) la réaction de transformation de fonction oxo en fonction thioxo peut être réalisée notamment par le réactif de
25 LAWESSON dans les conditions définies ci-dessus.

o) La réaction de transformation de fonction acide en fonction tétrazolyldicarboxy peut être réalisée par exemple par transformation préalable de la fonction acide en chlorure d'acide ainsi qu'il est indiqué ci-dessus, puis par action de
30 Cu-C≡N, selon les conditions usuelles connues de l'homme du métier sur le chlorure d'acide ainsi obtenu, on obtient ainsi le radical -C-C≡N que l'on peut transformer en radical



35



par exemple par action du composé $\text{Sn}(\text{Bu})_3\text{N}_3$ dans le toluène,
p) la réaction de transformation de la fonction β céto sulfoxyde en fonction α céto thioester, peut être réalisée par bromation en α du cétosulfoxyde par exemple par action du NBS
5 dans par exemple le chlorure de méthylène puis par une réaction de PUMMERER réalisée dans un mélange d'acide trifluoroacétique et de chlorure de méthylène ou encore un mélange d'acide sulfurique et de dioxanne.

q) la réaction de transformation d'un carbamate en urée et
10 notamment d'un sulfonylcarbamate en sulfonylurée, peut être réalisée par exemple au reflux d'un solvant comme par exemple le toluène en présence de l'amine adéquate.

r) s) les réactions d'éthérification de la fonction hydroxyle ou de transformation de fonction ester telles que définies
15 ci-dessus peuvent être effectuées dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier,

t) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment
20 par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation catalytique.

Le groupement phtalimido peut être éliminé par l'hydrazine.
25 zine.

On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.

u) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide
30 minéral ou organique ou par une base minérale ou organique selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

v) Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du
35 métier.

w) la réaction de clivage de fonction méthylène dioxo en fonction dihydroxyle peut être réalisée dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier et notamment par action

d'un dérivé du bore tel que le trichlorure de bore dans du chlorure de méthylène.

Des illustrations de telles réactions définies ci-dessus sont données dans la préparation des exemples décrits ci-
5 après.

Les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus,
10 sont doués de propriétés antagonistes pour les récepteurs à l'endothéline et sont ainsi notamment inhibiteurs des effets de l'endothéline, notamment des effets vaso-constricteurs et hypertenseurs induits par l'endothéline. On note en particulier un effet antiischémique, l'activité vasoconstrictrice de
15 l'endothéline étant abolie.

Les produits de formule (I) sont également capables de s'opposer aux effets stimulants de l'endothéline au niveau de tous les types cellulaires, notamment les cellules musculaires lisses, les cellules neuronales et les cellules osseuses.

20 Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a également pour objet à titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diasté-
25 réoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a particulièrement pour objet à titre de
30 médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques ou optiquement actives, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques ou avec les bases minérales et organiques phar-
35 maceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a encore plus particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, répondant aux produits de formule (A),

(B₁), (B₂), (B₃), (C₁) et (C₂) telles que définies ci-dessus, lesdits produits de formules (I_A) et (I_B) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques ou optiquement actives, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits décrits ci-après dans les exemples et notamment les produits de formule (I) suivants :

- 10 - acide 2-((4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl)-1-((3-méthoxyphényl) méthyl)-3-(trifluorométhyl) 1H-pyrazol-5-yl) oxy) acétique,
- 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl)-1-((4-méthoxyphényl) méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-ol,
15 - 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl)-1-((3-méthoxyphényl) méthyl)-3-(pentafluoroéthyl)-1H-pyrazol-5-ol,
- N-(4-((benzodioxol-5-yl) méthyl)-1-((3-méthoxyphényl) méthyl)-3-(phényl)-1H-imidazol-5-yl)-4-méthyl-benzènesulfonamide,
20 - acide 2-((4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl)-5-hydroxy 3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl) méthyl)-3-méthoxy phénoxy-acétique,
- acide 3-butyl 4-(6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl)-1-((3-méthoxyphényl) méthyl) 1H-pyrazole 5-carboxylique,
25 - acide 1-butyl 5-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-((6-éthoxy 6-oxohexyl) thio) 1H-pyrazole 4-carboxylique.

ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables.

- 30 Les médicaments, objet de l'invention, trouvent, par exemple, leur emploi dans le traitement de tous les spasmes vasculaires, dans le traitement des post-hémorragies cérébrales, dans le traitement des spasmes coronariens, des spasmes vasculaires périphériques ainsi que dans le traitement des insuffisances rénales. Ces médicaments peuvent également être utilisés dans le traitement de l'infarctus du myocarde, de l'insuffisance cardiaque congestive, dans la
35 prévention des resténoses post-angioplastie, dans le

traitement de l'athérosclérose et de certaines formes d'hypertension comme notamment l'hypertension pulmonaire, ainsi que dans le traitement de l'asthme.

Les médicaments, objet de l'invention, peuvent également
5 trouver une application dans le traitement de l'ostéoporose, de l'hyperplasie prostatique et en tant que protecteurs neuronaux.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médica-
10 ments tels que définis ci-dessus.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être adminis-
trées par voie buccale, rectale, par voie parentérale ou par
voie locale en application topique sur la peau et les
muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intra-
15 musculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se
présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment
utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les compri-
més simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les
20 suppositoires, les préparations injectables, les pommades,
les crèmes, les gels et les préparations en aérosols ; elles
sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif
peut y être incorporé à des excipients habituellement
employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le
25 talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de
magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non,
les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés
paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants,
dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

30 La posologie usuelle, variable selon le produit utilisé,
le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exem-
ple, de 1 à 300 mg par jour chez l'adulte, par voie orale ou
de 1 à 100 mg par jour par voie intraveineuse.

Les produits de départ de formules (II_G), (II), (II'),
35 (II_C), (VII), (IX_G), (IX), (XV), (XVII), (XXII), (III), (XX),
(XX'), (XX_d), (V), (V'), (XVIII), (VIII) et (XXVIII), sont
pour la plupart commerciaux ou peuvent être préparés à partir
de produits commerciaux par les méthodes usuelles connues de

l'homme du métier.

A titre d'exemple et de façon non exhaustive, on peut citer :

- parmi les produits de formule (II_G), (II_C) ou (XV) :
5 le benzoyl pyruvate d'éthyle
- parmi les produits de formule (II) ou (II') :
le trifluorométhyl acétoacétate d'éthyle (LONZA),
le paranitrophényl acétoacétate d'éthyle,
le parafluorophényl acétoacétate de méthyle,
- 10 - parmi les produits de formule (VII) :
l'éthyl phényl propionate 3-phényl 2-propynoate d'éthyle,
- parmi les produits de formule (IX_G) ou (IX) :
le benzoylacétonitrile,
- parmi les produits de formule (XVII) :
15 l'éthyl 3-méthyl 2-oxobutyrate,
- parmi les produits de formule (XXII) :
le diméthylacétal de diméthylformamide.
- parmi les produits de formule (III), on peut citer notamment le chlorure de 6-chloro pipéronyle commercial chez
20 Janssen, le chlorure de pipéronyle, le chlorure de 3,4-dichlorobenzyle, ou encore le bromure de 3-chlorobenzyle.
- parmi les produits de formule (III) non commerciaux, le chlorure de 5-chloropipéranyle peut être préparé comme indiqué au stade 1 de l'exemple 3.
- 25 - parmi les produits de formules (XX), (XX_d) et (XX'), on peut citer le iodure de méthyle, le bromoacétate d'éthyle, le bromure de paraméthoxybenzyle ou encore le bromoéthanol.
- parmi les produits de formules (V), (V') et (XVIII), on peut citer la 3-méthoxybenzylhydrazine notamment sous forme
30 de chlorhydrate préparée à partir de l'hydrazine ainsi qu'il est indiqué au stade 2 de l'exemple 1, ou encore la 3-hydroxybenzylhydrazine sous forme de dichlorure commercialisée par ALDRICH.
- parmi les produits de formule (VIII), on peut citer le 1,3-
35 benzodioxole 5-carboxaldéhyde.
- parmi les produits de formule (XXVIII), on peut citer le phénylmagnésium.

Les exemples décrits ci-après dans la partie expérimen-

tale donnent des illustrations, par ailleurs non exhaustives, de tels produits de départ.

La présente invention a enfin pour objet à titre de produits industriels nouveaux, les composés de formules (VI),
5 (XXIV), (XXV), (XXVI) et (XXVII).

L'invention a ainsi particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement d'affections résultant d'une stimula-
10 tion anormale des récepteurs de l'endothéline.

L'invention a notamment pour objet l'utilisation des produits de formule (A), (B₁), (B₂), (B₃), (C₁) et (C₂) telles que définies ci-dessus, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement d'affections
15 résultant d'une stimulation anormale des récepteurs de l'endothéline.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, pour la préparation de compositions pharmaceutiques
20 destinées au traitement de l'hypertension induite par l'endothéline.

L'invention a tout particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, pour la préparation de compositions pharmaceutiques
25 destinées au traitement de tous les spasmes vasculaires et du traitement des post-hémorragies cérébrales et des insuffisances rénales.

L'invention a également pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, pour la
30 préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement de l'infarctus du myocarde et à la prévention des restéroses post-angioplastie.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

35 EXEMPLE 1 : 4-((3-chlorophényl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-ol
STADE 1 : 3-(3-chlorobenzyle)trifluorométhylacétoacétate d'éthyle

On introduit 9,7 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile, lave 2 fois au toluène, ajoute 400 ml de toluène et introduit 35,85 g de trifluorométhyl acétoacétate d'éthyle en ~ 30 minutes à une température de +20 à +42°C. On agite 5 jusqu'à la fin du dégagement de H₂, ajoute 5,4 g d'Aliquat[®] 336 et porte au reflux. On introduit 20 g de bromure de 3-chlorobenzyle en ~ 30 minutes, agite au reflux du toluène pendant 10 heures, refroidit, acidifie à pH = 1, décante, extrait à l'éther isopropylique, lave par une solution 10 saturée de carbonate de sodium et sèche. On chromatographie sur silice avec pour éluant le chlorure de méthylène et obtient 17,1 g de produit attendu (huile jaune).

ANALYSES :

IR CHCl₃ cm⁻¹

15 -OH 3570

-C=O 1770, 1741, 1707, 1665

-aromatique 1600, 1577

STADE 2 : chlorhydrate de 3-méthoxyl benzyl hydrazine

On introduit 825 ml d'hydrazine, à 60 % dans l'eau, 4 l 20 d'éthanol 99, porte la solution au reflux, ajoute en 1 heure à 1 heure 30, 500 g de chlorure de 3-méthoxy benzyle et garde au reflux pendant 17 heures puis refroidit. On concentre, extrait à l'oxyde d'éthyle, lave 1 fois par 100 ml d'eau puis réextrait, sèche, filtre, lave à l'oxyde d'éthyle, ajoute 25 sous agitation 1200 ml de solution d'acide chlorhydrique dans l'éthanol (2,76 N) et agite 1 heure, puis essore, lave à l'oxyde d'éthyle et sèche. On obtient ainsi 362 g de produit attendu.

F = 120°C.

30 ANALYSES :

IR Nujol cm⁻¹

Aromatique, NH₂ 1616-1590-1568-1544-1490

STADE 3 : 4-((3-chlorophényl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-ol

35 On introduit 7,85 g du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, 25 ml d'eau, 50 ml d'acide acétique et 15,9 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus. On porte 15 heures au reflux, verse dans l'eau, essore, lave à l'eau et sèche. On

chromatographie sur silice avec pour éluant le chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 9-1 et obtient 11,6 g de produit attendu (solide blanc).

F = 137°C.

5 ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

-OH/NH max ~ 3530

-système conjugué + aromatiques ~ 1612-1598-1587-1544-1493

EXEMPLE 2 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl-méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-ol
10 STADE 1 : 3-((3,4-méthylènedioxyphényl)-méthyl) trifluorométhyl acétoacétate d'éthyle

On procède comme au stade 1 de l'exemple 1. On introduit 2,95 g d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile, ajoute 100 ml
15 de toluène, introduit 10,78 g de trifluorométhyl acétoacétate d'éthyle, ajoute 2,96 g d'Aliquat[®] 336 et porte au reflux. On introduit 5 g de chlorure de piperonyl et 4,86 g d'iodure de potassium au reflux du toluène. On chromatographie sur silice avec pour éluant le chlorure de méthylène et obtient ainsi
20 7,0 g de produit attendu (huile incolore).

ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

-C=O 1770-1740

-aromatique 1610-1506-1490

25 STADE 2 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-ol

On procède comme au stade 3 de l'exemple 1. On introduit 42 g du produit obtenu au stade 2 de l'exemple 1, 15 ml de soude 2N, 33 ml d'acide acétique, 7,0 g du produit obtenu au
30 stade 1 ci-dessus et porte environ 44 heures au reflux. On verse dans l'eau, essore, lave à l'eau et sèche. On chromatographie sur silice avec pour éluant le chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 95-5 et obtient ainsi 5,8 g de produit attendu (solide blanc).

35 F = 152-154°C.

ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

Absorption région OH/NH

système conjugué + aromatiques 1612-1590-1576-1492

EXEMPLE 3 : 1-(3-méthoxyphényl)-méthyl)-3-(trifluorométhyl)
4-((7-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1H-pyrazol-5-ol.

STADE 1 : 1-hydroxyméthyl-3-chloro-(4,5-méthylènedioxy)phényl

5 On introduit 100 ml de méthanol et 30,9 g de 5-chloro-
piperonal (préparé selon la méthode décrite dans J. Org.
Chem. 1984, 49, 735-736), et à -10°C introduit une solution
de 2,3 g de borohydrure de sodium dans 20 ml de méthanol,
laisse revenir à température ambiante et agite pendant 1
10 heure 30 minutes. On évapore, acidifie avec de l'acide chlo-
rhydrique 1N jusqu'à pH 1 et extrait avec du chlorure de
méthylène. On lave à l'eau, filtre et sèche. On obtient ainsi
30,5 g de produit attendu (solide blanc) qui est utilisé tel
quel au stade 2 ci-après.

15 **STADE 2** : chlorure de 5 chloropiperonyle

On introduit 700 ml de chloroforme contenant 30,5 g du
produit obtenu au stade 1 ci-dessus puis à -5°C, 12,5 ml de
dichlorosulfoxyde dans 50 ml de chloroforme et laisse sous
agitation à température ambiante pendant ~ 1 heure 30 minu-
20 tes. On neutralise à 0°C en ajoutant de l'eau saturée en
hydrocarbonate de sodium, décante, lave à l'eau et sèche. On
obtient ainsi 34,7 g de produit attendu (solide blanc).
F = 72°C utilisé tel quel au stade 3 ci-après.

STADE 3 : 3-(3-chloro 4,5-méthylènedioxyphényl)-méthyl)

25 trifluorométhyl acétoacétate d'éthyle

On procède comme au stade 1 de l'exemple 1 et introduit
14,7 g d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile, lave 2 fois
au toluène, ajoute 600 ml de toluène, introduit à 20-25°C en
~ 30 minutes 53,9 g de trifluorométhylacétoacétate d'éthyle,
30 agite ensuite 30 minutes à température ambiante et ajoute
15 g d'Aliquat® 336 dans 100 ml de toluène. On porte au
reflux, ajoute 24,2 g d'iodure de potassium et introduit au
reflux en ~ 1 heure une solution du produit obtenu au stade 2
ci-dessus dans 100 ml de toluène. On laisse 20 heures au
35 reflux, refroidit, acidifie à pH = 4, décante, réextrait par
l'éther isopropylique, lave par une solution saturée de
bicarbonate, puis à l'eau et sèche. On chromatographie sur
silice avec pour éluant d'abord du chlorure de méthylène puis

du Hexane-Acétone : 8-2 et obtient ainsi 19,4 g de produit attendu.

ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

5 C=O 1770-1740 } forme céto
aromatique 1618-1502-1487 }
-OH 3570 } forme énol

-C=O 1707 }

10 C=C 1664

STADE 4 : 1-(3-méthoxyphényl)-méthyl)-3-(trifluorométhyl) 4-((7-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1H-pyrazol-5-ol.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 1. On introduit 36 ml de soude 2N, refroidit par un bain de glace, introduit 15 en une fois 11,4 g du produit obtenu au stade 2 de l'exemple 1, agite 15 minutes et introduit 20 ml d'eau et 19,36 g du produit obtenu au stade 3 ci-dessus dans 100 ml d'acide acétique. On porte au reflux 20 heures, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau et à une solution saturée de carbonate 20 de sodium et sèche. Après trituration dans l'hexane, onessore, lave à l'hexane, sèche à température ambiante et chromatographie sur silice avec pour éluant le chlorure de méthylène-tétrahydrofur : 95-5. On empâte à l'hexane, 25 attendu.

F = 121°C.

ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

-OH ~ 3520

30 -aromatique 1614-1603-1589-1502-1488 forme énol

EXEMPLE 4 : 4-[(6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl] 1-[(3-méthoxyphényl)méthyl] 3-trifluorométhyl 1H-pyrazol-5-ol.

STADE 1 : 3-((2-chloro 4,5-méthylènedioxy phényl)-méthyl) trifluorométhyl acétoacétate d'éthyle

35 On procède comme au stade 1 de l'exemple 1. On introduit 14,7 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile, lave 2 fois au toluène, ajoute 600 ml de toluène et introduit à température ambiante en 30 minutes 53,9 g trifluorométhylacéto-

acétate d'éthyle, agite 30 minutes à température ambiante et porte au reflux. On ajoute 14,5 g d'Aliquat® 336 dans 100 ml de toluène, 24,2 g d'iodure de potassium et, en 1 heure au reflux, une solution de 30 g de chlorure de 6-chloropiperonyl 5 dans 100 ml de toluène. On porte 24 heures au reflux, refroidit, acidifie à pH = 4, décante, réextrait à l'éther isopropylique, lave à l'eau, sèche et chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène. On obtient ainsi 32,3 g de produit attendu.

10 ANALYSES :

IR CHCl₃ cm⁻¹

-CO- 1770-1442 } forme céto

-aromatique 1628-1508-1482 }

-OH à 3580 cm⁻¹,

15 C=O 1708,

C=C 1668 } forme énol

STADE 2 : 4-[(6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl] 1-[(3-méthoxyphényl)méthyl] 3-trifluorométhyl 1H-pyrazol-5-ol.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 1. On introduit 20 50 ml de soude 2N, 15,9 g du produit obtenu au stade 2 de l'exemple 1, agite 30 minutes et introduit en une fois 27,6 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus dans 100 ml d'acide acétique, porte au reflux 20 heures, refroidit, essore, lave à l'eau, puis à l'hexane et sèche. On recristallise dans 3-25 : volumes de cyanure de méthyle et chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène-tétrahydrofuranne : 8-2. On obtient ainsi 6,2 g de produit attendu (solide blanc) F = 178°C.

ANALYSES :

30 IR NUJOL cm⁻¹

-absorption région NH/OH

-aromatique 1614-1590-1578-1512

-forme énolisée

EXEMPLE 5 : 1-((3-méthoxyphényl)méthyl) 3-(trifluorométhyl)

35 4-((3,4-dichlorophényl)méthyl) 1H-pyrazol-5-ol.

STADE 1 : 3-(3,4-dichlorobenzyl) trifluoroacétoacétate d'éthyle

On procède comme au stade 1 de l'exemple 1. On introduit

5,14 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile, lave 3 fois au toluène, ajoute 200 ml de toluène et introduit à 20-40°C en 30 minutes 18,8 g de trifluorométhylacétoacétate d'éthyle, agite 30 minutes à température ambiante, introduit 5 g d'ali-
5 quat 336 dans 150 ml de toluène et porte au reflux. On ajoute 8,5 g d'iodure de potassium puis introduit au reflux en 20 minutes une solution de 10 g de chlorure de 3,4-dichlorobenzyle et porte 26 heures au reflux, puis refroidit, acidifie à pH = 4, décante, réextrait par l'éther isopropy-
10 lique, lave à l'eau et sèche. On chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène et obtient ainsi 9,3 g de produit attendu.

ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

15 OH ~ 3580

C=O 1710

STADE 2 : 1-((3-méthoxyphényl)méthyl) 3-(trifluorométhyl) 4-((3,4-dichlorophényl)méthyl) 1H-pyrazol-5-ol.

On procède comme au stade 3 de l'exemple 1. On introduit
20 7,5 g du produit obtenu au stade 2 de l'exemple 1, 20 ml d'eau, ajoute goutte à goutte 24 ml de soude 2N et agite 5 minutes à température ambiante. On introduit 12,96 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus dans 80 ml d'acide acétique, porte 20 heures au reflux, extrait à l'acétate d'éthyle,
25 lave à l'eau et sèche. Après trituration dans l'hexane, on essore, lave, sèche et chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 8-2. On empâte dans l'hexane, essore, lave, sèche et obtient 9,6 g de produit attendu F = 144°C.

30 ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

-absorption générale région NH/OH max : 3540

-C=C, aromatique 1610-1602-1588-1544-1493

-OCH₃ - 2840 forme énolisée

35 EXEMPLE 6 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-(2-méthoxyphényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-ol

STADE 1 : 2-méthoxybenzylidène carbazate de ter-butyle

On introduit 13,61 g d'o-anisaldehyde, 140 ml d'hexane

puis 13,2 g de carbazate de ter-butyle, ajoute du tétrahydrofuranne jusqu'à solubilité complète au reflux et chauffe au reflux pendant environ 2 heures. On laisse refroidir, glace, filtre, lave à l'hexane, essore et sèche. On obtient ainsi 5 5,43 g de produit attendu.

ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

NH 3447-3361

C=O 1732-1690-1700

10 aromatique 1610-1601-1576-1508-1487

STADE 2 : chlorhydrate de 2-méthoxy-benzylhydrazine

On introduit 2 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 10 ml de tétrahydrofuranne, 0,8 ml de borane diméthyl sulfure et laisse à température ambiante pendant environ 1 heure. On 15 ajoute 4 ml d'acide chlorhydrique 6N, chauffe à 100°C pendant 15 minutes, concentre, ajoute 16 ml de tétrahydrofuranne, filtre et lave au tétrahydrofuranne. On ajoute de l'alcool à 99,9 %, concentre, renouvelle l'opération 2 fois. On empâte dans l'hexane et sèche. On obtient ainsi 1,42 g de produit 20 attendu.

STADE 3 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((2-méthoxyphényl)méthyl)-3-trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-ol

On procède comme au stade 3 de l'exemple 1. On introduit 4,2 ml de soude 2N, 1,2 g du produit obtenu au stade 2 ci- 25 dessus, laisse sous agitation pendant 30 minutes, puis introduit 2 g de produit obtenu au stade 1 de l'exemple 2 dans 10 ml d'acide acétique. On laisse 16 heures au reflux, sous agitation, puis verse dans 10 ml d'eau glacée, extrait avec 3x50 ml d'acétate d'éthyle, filtre et sèche. On purifie 30 d'abord par chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène puis par recristallisation dans l'heptane et l'éther isopropylique, filtre, lave à l'heptane et sèche. On obtient ainsi 273 mg de produit attendu (poudre blanche). F = 132-134°C.

35 ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

OH 3500 et 3260

Aromatiques 1608-1593-1505-1491

EXEMPLE 7 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthylène)-4,5-dihydro-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-méthyl-1H-pyrazol-5-one

STADE 1 : 1-[(3-méthoxyphényl)méthyl]-3-méthyl-1H-pyrazol-5-ol

- 5 Dans 5 ml d'eau contenant 1,87 g de produit obtenu au stade 2 de l'exemple 1, on introduit sous agitation 5,75 ml de soude 2N à 0°C, ajoute 1,27 ml de méthylacétoacétate d'éthyle et 21,5 ml d'acide acétique, chauffe à reflux pendant 4 heures. On évapore à sec, dissout dans l'eau, extrait
10 par du chlorure de méthylène (3x), filtre et sèche. On chromatographie sur silice avec pour éluant méthanol-chlorure de méthylène : 5-95 et obtient 1,08 g de produit attendu.

ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

15 >=O 1694

C=N Aromatique 1603-1587-1491

STADE 2 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthylène)-4,5-dihydro-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-méthyl-1H-pyrazol-5-one

- On introduit 16,5 ml de toluène, 360 mg du produit
20 attendu au stade 1 ci-dessus et 247 mg de 1,3-benzodioxole 5-carboxaldéhyde en chauffant et sous agitation. On ajoute 44,8 mg de chlorure de zinc et laisse une nuit à reflux. On hydrolyse, extrait avec du chlorure de méthylène (3 fois), filtre et sèche. On obtient 376 mg de produit attendu.

25 **EXEMPLE 8** : 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-méthyl-1H-pyrazol-5-ol

- On introduit 376 mg du produit de l'exemple 7 dans 24 ml de méthanol puis 37,6 mg de palladium à 9,5 % sur charbon et met le milieu à hydrogéner pendant 4 heures. On filtre, sèche
30 et chromatographie sur silice avec pour éluant méthanol/chlorure de méthylène : 2-98. On obtient ainsi 280 mg de produit attendu (amorphe jaune).

ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

35 >=O 1698

Aromatiques 1602-1590-1504-1492

EXEMPLE 9 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((4-méthoxyphényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-ol

STADE 1 : para méthoxy benzylhydrazine chlorhydrate

5 On introduit 5,57 ml d'hydrate d'hydrazine, 40 ml d'éthanol à 99,9, porte au reflux et introduit en 1 heure une solution de 5,19 ml de chlorure de paraméthoxylbenzyl dans 30 ml d'éthanol à 99,9 puis laisse sous agitation au reflux pendant 2 heures. On concentre, extrait la phase aqueuse avec
10 3x100 ml d'éther, lave à l'eau et filtre. On ajoute 22,8 ml d'acide chlorhydrique 2N aqueux, filtre, lave et sèche. On obtient ainsi 500 mg de produit attendu (poudre jaune)

F = 196°C.

STADE 2 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((4-méthoxyphényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-ol
15

On procède comme au stade 3 de l'exemple 1. On introduit 1,3 ml de soude 2N, 0,4 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, laisse 1/4 d'heure sous agitation à température ambiante puis ajoute 0,661 g du produit obtenu au stade 1 de
20 l'exemple 2 en solution dans 4 ml d'acide acétique glacial. On porte au reflux pendant 3 heures, laisse refroidir, verse dans 50 ml d'eau, extrait avec 3x50 ml d'acétate d'éthyle, filtre et sèche. On purifie d'abord par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-acétate
25 d'éthyle : 90-10 puis par cristallisation à chaud dans l'heptane et l'éther isopropylique. On filtre, lave à l'heptane et sèche. On obtient ainsi 297 mg de produit attendu. F = 122°C.

ANALYSES :

-OH = 3500

30 Aromatiques 1696-1588-1543-1519-1508-1492

EXEMPLE 10 : 1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-phényl-1H-pyrazol-5-ol

On introduit 10 ml d'éthanol, sous agitation, 550 mg du produit obtenu au stade 2 de l'exemple 1 et 597 µl de 3-
35 phényl 2-propynoate d'éthyle, chauffe pendant 2 heures et sèche. Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, filtration et séchage, on obtient 384 mg de produit attendu (solide blanc).

ANALYSES :IR CHCl₃ cm⁻¹
 $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1700$

Aromatique 1604-1590-1492

5 EXEMPLE 11 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-phényl-1H-pyrazol-5-ol

STADE 1 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthylène)-4,5-dihydro-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-phényl-1H-pyrazol-5-one

On procède comme à l'exemple 7. On introduit dans 12 ml
10 de toluène sous agitation, 334 mg du produit de l'exemple 10
et 196 mg de 1,3-benzodioxole 5-carboxaldéhyde, chauffe à
60°C, ajoute 32 mg de chlorure de zinc, chauffe au reflux
pendant 24 heures et sèche. On chromatographie sur silice
avec pour éluant méthanol/ chlorure de méthylène : 2-98 et on
15 obtient 480 mg de produit attendu.

STADE 2 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-phényl-1H-pyrazol-5-ol

On procède comme à l'exemple 8. On introduit dans 20 ml
de méthanol, 436 mg de produit obtenu au stade 1 ci-dessus et
20 43,6 mg de palladium (9,5 %) et met à hydrogéner. On filtre,
sèche et chromatographie sur silice avec pour éluant acétate
d'éthyle-cyclohexane : 1-9. On obtient ainsi 230 mg de pro-
duit attendu (amorphe blanc).

ANALYSES :25 IR CHCl₃ cm⁻¹
 $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1703$

C=N et aromatique 1613-1590-1505-1491

=C=NH ~3320 } forme énol

 $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1640 \}$

30 EXEMPLE 12 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-hydroxyphényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-ol

On procède comme au stade 3 de l'exemple 1. On introduit

0,73 g de 3 hydroxy benzylhydrazine dichlorure, 2 ml d'eau, 4,15 ml de soude 2N, laisse sous agitation pendant 30 minutes puis introduit 1 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 2 dans 6 ml d'acide acétique et porte au reflux pendant 3 heures. On laisse refroidir, verse dans 20 ml de solution saturée de bicarbonate de sodium et extrait avec 3x50 ml d'acétate d'éthyle puis filtre et sèche. On purifie d'abord par chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 90-10 puis par cristallisation à chaud dans du chlorure de méthylène et de l'acétate d'éthyle, filtre, lave et sèche. On obtient ainsi 320 mg de produit attendu (poudre). F = 150°C.

ANALYSES :IR NUJOL cm^{-1}

15 Absorption région NH/OH

C=C C=N Aromatiques 1620-1595-1574-1507-1490

EXEMPLE 13 : 5-[[4-[(1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl]-1-[(3-méthoxyphényl)méthyl]-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-yl]oxy]pentanoate d'éthyle

20 On introduit 0,8 g du produit de l'exemple 2, 12 ml de diméthylformamide, 0,3 g de carbonate de potassium, 0,34 ml de bromovalérate et laisse à température ambiante sous agitation pendant 2 heures puis chauffe à 60°C pendant 1 heure. On verse dans 50 ml d'eau, extrait avec 3 fois 50 ml d'acétate d'éthyle, lave avec 2 fois 50 ml de solution saturée de chlorure de sodium et sèche. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène. On obtient ainsi 930 mg de produit attendu (huile).

ANALYSES :30 IR CHCl_3 cm^{-1}
 $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1730$

Aromatique 1613-1604-1590-1580-1505-1492

EXEMPLE 14 : 4-((3,4-dihydroxyphényl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-ol

35 On introduit 1 g du produit de l'exemple 2, 90 ml de chlorure de méthylène et 4,92 ml de solution de bichlorure de

bore 1 M dans du chlorure de méthylène. On laisse sous agitation, à température ambiante pendant 18 heures puis verse dans du méthanol. On purifie d'abord par chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène-méthanol :
 5 95-05 puis par cristallisation à chaud dans du chlorure de méthylène et de l'acétate d'éthyle puis on filtre, lave à l'hexane et sèche. On obtient ainsi 200 mg de produit attendu (poudre) $F = 162^{\circ}\text{C}$.

ANALYSES :

10 IR NUJOL cm^{-1}

Absorption générale NH/OH

Aromatiques 1605-1580-1554-1532-1493

EXEMPLE 15 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl) 1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-(4-nitrophényl)-1H-pyrazol-5-ol.

15 STADE 1 : alpha-(4-nitrobenzoyl)-1,3-benzodioxol 5-propanoate d'éthyle

On introduit sous agitation 1,06 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile, 40 ml de toluène et 4,74 g de paranitrophénylacétoacétate d'éthyle et porte le milieu à reflux pendant 30 minutes. On introduit alors 1,01 g d'Aliquat® 336 dans 10 ml de toluène, 1,66 g d'iodure de potassium et 1,705 g de chlorure de piperonyl dans 20 ml de toluène et laisse 5 heures à reflux. On hydrolyse à 0°C par 40 ml d'acide chlorhydrique, extrait à l'acétate d'éthyle, lave 3
 25 fois par de l'eau puis eau et chlorure de sodium, filtre et sèche. On purifie par chromatographie sur silice, avec pour éluant acétate d'éthyle-cyclohexane : 1-9 et obtient 2,56 g de produit attendu (amorphe jaune).

ANALYSES :

30 IR CHCl_3 cm^{-1}

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O}$ 1738 (ester) - 1698 (céto)

Aromatiques + NO₂ 1605-1530-1505-1490

STADE 2 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl) 1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-(4-nitrophényl)-1H-pyrazol-5-ol.

35 On introduit 1,22 g du produit obtenu au stade 2 de l'exemple 1, 3,2 ml d'eau et à 0°C 3,73 ml de soude 2N puis

2,41 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 14 ml d'acide acétique et porte à reflux pendant environ 48 heures. On refroidit, ajoute de l'eau glacée, filtre et lave par de l'eau et de l'éther. On recristallise dans l'acétate d'éthyle et obtient ainsi 811 mg de produit attendu (cristaux jaunes) $F = 180^{\circ}\text{C}$.

ANALYSES :

IR NUJOL cm^{-1}

Absorption générale NH/OH

10 Système conj + aromatique + NO₂ 1604-1590-1568-1520-1510-1490
forme énol

EXEMPLE 16 : 4-((3,4-dihydroxyphényl)méthyl)-1-(3-hydroxyphényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-ol

On introduit 1,5 g du produit de l'exemple 12, 135 ml de chlorure de méthylène, 7,65 ml de solution de trichlorure de bore 1 M dans du chlorure de méthylène et laisse sous agitation pendant 18 heures à température ambiante. On verse alors dans du méthanol et sèche. On purifie d'abord par chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène-méthanol : 95-05 puis par recristallisation dans du chlorure de méthylène à chaud et de l'acétate d'éthyle. On filtre, lave avec du chlorure de méthylène et sèche. On obtient ainsi 210 mg de produit attendu (poudre blanche) $F = 188^{\circ}\text{C}$.

ANALYSES :

25 IR NUJOL (cm^{-1})

Absorption générale NH/OH

Aromatique 1605-1575-1545-1521-1495

EXEMPLE 17 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-(2-chlorophényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-ol

30 On procède comme au stade 3 de l'exemple 1. On introduit 0,66 g de 1-chlorobenzylhydrazine chlorydrate et sous agitation 1,88 ml de soude 2N puis laisse sous agitation pendant 30 minutes. On ajoute 1 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 2 en solution dans 4,7 ml d'acide acétique et porte au reflux pendant 2 heures. On laisse refroidir, filtre, lave à l'eau et à l'hexane et sèche. On chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 95-05 et obtient ainsi 690 mg de produit attendu (poudre).

F = 140°C.

ANALYSES :

IR NUJOL cm^{-1}

Absorption générale NH/OH

5 Système conjugué + aromatiques 1580-1512-1506-1490

EXEMPLE 18 : 1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-4-(phényméthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-ol

STADE 1 : 3-benzyl trifluorométhylacétoacétate d'éthyle

On procède comme au stade 1 de l'exemple 1. On introduit
10 2,4 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile, 100 ml de toluène, ajoute en 30 minutes en maintenant la température à $25 \pm 5^\circ\text{C}$, 7 ml de trifluoroacétoacétate d'éthyle et agite 1/2 heure à température ambiante. On porte au reflux, ajoute 1,08 g de triéthylbenzylammonium chlorure, 3,93 g d'iodure de
15 potassium, 2,7 ml de chlorure de benzyle dans 7,3 ml de toluène et agite à reflux pendant 4 heures 30. On ajoute 1,9 g d'Aliquat[®] 336 dans 7,8 ml de toluène et agite à reflux pendant 44 heures, puis à température ambiante pendant 48 heures. On verse dans 100 ml d'acide chlorhydrique (N) +
20 glace, extrait par 3x200 ml d'éther isopropylique, lave par une solution saturée en chlorure de sodium et sèche. On chromatographie sur silice avec pour éluant cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1 et obtient 5,17 g de produit attendu (huile orange).

25 ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

-C=O 1770-1742-1709

-C= 1666

Aromatique 1498

30 STADE 2 : 1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-4-(phényméthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-ol

On procède comme au stade 3 de l'exemple 1. On introduit 3,83 g du produit obtenu au stade 2 de l'exemple 1, 3 ml d'eau, 10,5 ml de soude 2N, agite 1/2 heure à température
35 ambiante puis introduit 4,45 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 21 ml d'acide acétique glacial et porte à reflux, sous agitation, pendant une nuit. On verse dans 200 ml d'eau et de glace, extrait par 3x200 ml d'acétate d'éthyle, lave

par de l'eau puis par une solution saturée en chlorure de sodium et sèche. On recristallise dans 50 ml d'éther isopropylique à reflux et obtient 3,56 g de produit attendu (solide beige).

5 ANALYSES :

IR NUJOL cm^{-1}

Absorption générale NH/OH

Aromatique + hétéroatomes 1603-1572-1560-1504-1494

EXEMPLE 19 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-

10 chlorophényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-ol

On procède comme au stade 3 de l'exemple 1. On introduit 0,66 g du 3 chloro benzylhydrazine chlorhydrate (préparé comme indiqué dans la publication Chem. Ber. 92, (1959), 429-437), 2,05 ml de soude 2N et laisse 30 minutes sous agitation puis ajoute 1 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 2 dans 4,7 ml d'acide acétique et porte au reflux pendant 6 heures. On laisse refroidir, filtre, lave à l'eau puis à l'hexane et sèche. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène-acétate d'éthyle :

20 95-05. On obtient ainsi 630 mg de produit attendu (poudre)
F = 156°C.

ANALYSES :

IR NUJOL cm^{-1}

Absorption générale NH/OH

25 Hétérocycle + aromatique 1576-1510-1492

EXEMPLE 20 : 1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-4-((3,4,5-triméthoxyphényl)méthyl)-1H-pyrazol-5-ol

STADE 1 : 3-(3,4,5-triméthoxybenzyl)trifluorométhylacéto-acétate d'éthyle

30 On procède comme au stade 1 de l'exemple 1. On introduit 1,4 g d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile, 50 ml de toluène et ajoute en maintenant la température à $25 \pm 5^\circ\text{C}$, 4,1 ml de trifluoroacétoacétate d'éthyle. On agite 1/2 heure à température ambiante, puis porte à reflux et ajoute 1,2 g
35 d'Aliquat® 336 dans 10 ml de toluène puis 2,3 g d'iodure de méthyle et 3,01 g de chlorure de 3,4,5-triméthoxybenzyle dans 10 ml de toluène. On agite à reflux pendant 2 heures puis verse dans 100 ml d'acide chlorhydrique (N) + glace, extrait

par 3x200 ml d'acétate d'éthyle, lave par une solution saturée en chlorure de sodium et sèche. On chromatographie sur silice avec pour éluant cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3 et obtient 3,29 g de produit attendu (huile jaune).

5 ANALYSES :

IR CHCl₃ cm⁻¹

-C=O 1772-1743

aromatique 1596-1512

STADE 2 : 1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-4-
10 ((3,4,5-triméthoxyphényl)méthyl)-1H-pyrazol-5-ol

On procède comme au stade 3 de l'exemple 1. On introduit 523 mg du produit obtenu au stade 2 de l'exemple 1, 0,5 ml d'eau, 1,45 ml de soude 2N, agite 1/2 heure à température ambiante puis introduit 808 mg du produit obtenu au stade 1
15 ci-dessus dans 3,8 ml d'acide acétique glacial. On porte à reflux, sous agitation, pendant une nuit puis verse dans 100 ml d'eau et de glace, extrait par 3x50 ml d'acétate d'éthyle, lave par de l'eau puis par une solution saturée en chlorure de sodium et sèche. On chromatographie sur silice
20 avec pour éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle : 95/5, puis recristallise dans 10 ml d'éther isopropylique à reflux. On obtient ainsi 419 mg de produit attendu (solide blanc).

ANALYSES :

25 IR CHCl₃ cm⁻¹

Région OH/NH 3475

Aromatique + Système conjugué 1612-1589-1545-1508-1492

EXEMPLE 21 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-(3-
méthoxyphényl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-ol

30 On procède comme au stade 3 de l'exemple 1. On introduit 0,603 g de 3-méthoxy phénylhydrazine chlorhydrate, 1,8 ml d'eau, 1,72 ml de soude 2N et laisse 1/4 d'heure sous agitation puis ajoute 1 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 2 dans 6 ml d'acide acétique glacial. On porte au reflux
35 pendant 12 heures puis verse dans 50 ml d'eau, amène à pH - 4-5 par addition de solution saturée de bicarbonate de sodium, extrait avec 3 fois 20 ml d'acétate d'éthyle, décante, filtre et sèche. On purifie d'abord par chromatogra-

phie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 95-05 puis par cristallisation à chaud dans du chlorure de méthylène. On filtre, sèche et obtient ainsi 270 mg de produit attendu (poudre) $F = 136^{\circ}\text{C}$.

5 ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

Absorption générale NH/OH

Hétérocycle + aromatiques 1612-1599-1580-1535-1504-1492

EXEMPLE 22 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-3-(4-

10 fluorophényl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-1H-pyrazol-5-ol

STADE 1 : 3-((4,5-méthylènedioxyphényl)méthyl) parafluorophénylacétoacétate de méthyle

On procède comme au stade 1 de l'exemple 2. On introduit 514 mg d'hydruure de sodium (50 % dans l'huile) avec 30 ml de
15 toluène et à température ambiante en 30 minutes, 2 g de parafluorophénylacétoacétate de méthyle. On agite 30 minutes à température ambiante puis porte à reflux et ajoute une solution de 412 mg d'Aliquat[®] 336 dans 6,5 ml de toluène, 846 mg d'iode de potassium et 869 mg de chlorure de pipéro-
20 nyle. On agite au reflux pendant 16 heures, refroidit, verse dans 21,4 ml d'acide chlorhydrique, 1N glacé, extrait avec 3x100 ml d'acétate d'éthyle, filtre et sèche. On chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène et obtient 0,640 g de produit attendu.

25 ANALYSES :

IR NUJOL cm^{-1}

-C=O 1740-1687

aromatique 1600-1504-1490

STADE 2 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-3-(4-fluoro-
30 phényl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-1H-pyrazol-5-ol

On procède comme au stade 3 de l'exemple 1. On introduit 448,4 mg du produit obtenu au stade 2 de l'exemple 1, 0,9 ml d'eau, 0,91 ml de soude 2N, agite 15 minutes à température ambiante puis introduit 581,1 mg du produit obtenu au stade 1
35 ci-dessus et 5,8 ml d'acide acétique. On agite à reflux pendant 22 heures, refroidit, verse dans 10 ml d'eau, extrait par 3x40 ml d'acétate d'éthyle, filtre et sèche. On chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthy-

lène/acétate d'éthyle : 9-1, puis recristallise dans l'éther isopropylique et obtient ainsi 160,5 mg de produit attendu (solide blanc) F = 100°C.

ANALYSES :

5 IR CHCl_3 cm^{-1}

-C=O 1702

aromatique 1604-1588-1513-1504

hétérocycle 1491

EXEMPLE 23 : (3-((4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-5-hydroxy-
10 3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl)méthyl)-phénoxy)-acétate d'éthyle

On introduit 1 g du produit de l'exemple 12, 10 ml de diméthylformamide, 0,848 g de carbonate de potassium, 0,577 ml de bromoacétate d'éthyle et porte au reflux pendant
15 environ 4 heures. On verse alors dans 50 ml d'eau, extrait avec 3x50 ml d'acétate d'éthyle, lave avec 2x50 ml de solution saturée de chlorure de sodium, filtre et sèche. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène-acétate d'éthyle d'abord à 95-05 puis à
20 80-20. On obtient ainsi 110 mg de produit attendu (huile).

ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

-OH 3495

Hétérocycle + aromatiques 1604-1592-1544-1505-1492

EXEMPLE 24 : Acide 3-((4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-5-hydroxy-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl)méthyl)-phénoxy)-
acétique

On introduit 80 mg du produit de l'exemple 23, 1 ml d'éthanol, 0,18 ml de soude 2N et laisse sous agitation, à
30 température ambiante pendant 3 heures. On sèche, reprend par 5 ml d'eau, ajoute 0,18 ml d'acide chlorhydrique 2N, extrait avec 3x10 ml de chlorure de méthylène, filtre et sèche. On empâte avec environ 5 ml d'eau, filtre et sèche. On obtient ainsi 40 mg de produit attendu (solide blanc). F = 96°C.

EXEMPLE 25 : 1,4-bis((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-ol

On procède comme au stade 3 de l'exemple 1. On introduit 1,3 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 47, 4 ml

d'eau, 3,2 ml de soude 2N, laisse sous agitation pendant 1/2 heure, puis ajoute 1 g de produit obtenu au stade 1 de l'exemple 2 dans 4,5 ml d'acide acétique et porte au reflux pendant 12 heures. On refroidit, verse dans 50 ml d'eau, 5 amène à pH 5-6 par addition de solution saturée de bicarbonate de sodium, extrait avec 3x50 ml d'acétate d'éthyle, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, filtre et sèche. On purifie d'abord par chromatographie sur silice avec pour éluant cyclohexane-acétate d'éthyle : 70-30 puis par 10 cristallisation à chaud dans de l'éther isopropylique. On filtre, lave à l'éther isopropylique et sèche. On obtient ainsi 273 mg de produit attendu (poudre blanche) F = 150°C.

ANALYSES :

IR NUJOL cm^{-1}

15 Absorption générale NH/OH

Hétérocycle + aromatique 1612-1578-1505-1494

EXEMPLE 26 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-(pentafluoroéthyl)-1H-pyrazol-5-ol

STADE 1 : 3-((3,4-méthylènedioxy)phényl)méthyl)pentafluoro- 20 éthyle acétoacétate d'éthyle

On procède comme au stade 1 de l'exemple 2. On introduit 1,07 g d'hydruure de sodium (50 % dans l'huile), 50 ml de toluène, ajoute à température ambiante en 30 minutes, 5 g de pentafluoroéthyl acétoacétate d'éthyle, agite 30 minutes à 25 température ambiante, porte à reflux et ajoute une solution de 0,86 g d'Aliquat® 336 dans 10,5 ml de toluène puis 1,78 g d'iodure de potassium et 1,82 g de chlorure de piperonyl dans 7,5 ml de toluène. On agite à reflux pendant 17 heures, refroidit, verse dans 50 ml d'acide chlorhydrique 1N glacé, 30 extrait par 3x100 ml d'acétate d'éthyle, filtre et sèche. On chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène et obtient 3,2 g de produit attendu (huile jaune opaque).

ANALYSES :

35 IR CHCl_3 cm^{-1}

-C=O 1766-1740

aromatique 1612-1508-1492

STADE 2 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-méthoxy-

phényl)méthyl)-3-(pentafluoroéthyl)-1H-pyrazol-5-ol

a) Libération de la base

On introduit 332,9 mg du produit obtenu au stade 2 de l'exemple 1, 3,3 ml d'ammoniaque, 10 ml de chlorure de méthylène, agite quelques minutes, décante, extrait avec 10 ml de chlorure de méthylène, lave avec 2 ml d'eau et sèche.

b) Cyclisation

On introduit 500 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 232,6 mg de la base libre obtenue en a) ci-dessus, 10 ml d'éthanol, agite et porte à reflux pendant 23 heures 30.

On sèche, ajoute 5 ml d'eau, extrait par 3x30 ml d'acétate d'éthyle, décante, filtre et sèche. On chromatographie sur silice dans du chlorure de méthylène. On recrystallise dans l'hexane, puis le chlorure de méthylène, laisse au repos, filtre, essore et sèche. On obtient ainsi 0,048 g de produit attendu (poudre blanche). F = 131°C.

ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

20 -OH 3490

-hétérocycle + aromatique 1612-1603-1587-1582-1542-1504-1490

EXEMPLE 27 : (2-((4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-5-hydroxy-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl)méthyl)-5-méthoxyphénoxy)-acétate d'éthyle

25 STADE 1 : (2-formyl-5-méthoxy-phénoxy) acétate d'éthyle

On introduit 20 g de 2-hydroxy-4-méthoxybenzaldéhyde, 200 ml de diméthylformamide, 27,54 g de carbonate de potassium, 20,4 ml de bromoacétate d'éthyle et laisse environ 4 heures sous agitation à température ambiante. On verse dans 100 ml d'eau, extrait avec 3x100 ml d'acétate d'éthyle, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, filtre et sèche. On obtient ainsi 32 g de produit attendu (poudre blanche). F = 92°C.

ANALYSES :

35 IR CHCl_3 cm^{-1}

\diagup =O 1759-1738-1679

aromatiques 1606-1582-1504

STADE 2 : [2-[[[(1,1-diméthyléthoxy) carbonyl] hydrazono] méthyl] 5-méthoxy-phénoxy] acétate d'éthyle

On introduit 31 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 300 ml d'hexane, 17,25 g de tert-butyle carbazate et porte au reflux pendant 1 heure. On verse dans 100 ml d'eau, extrait avec 3x100 ml d'acétate d'éthyle, filtre et sèche. On empâte à l'hexane, filtre et sèche. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 90-10. On obtient ainsi 46 g de produit attendu (poudre) F = 74°C.

ANALYSES :

IR CHCl₃ cm⁻¹

=C-NH 3365

15 $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} =O$ 1758-1735

C=N aromatiques amide II 1612-1579-1518-1500

STADE 3 : [2-[[[(1,1-diméthyléthoxy) carbonyl] hydrazo] méthyl]-5-méthoxy-phénoxy]-acétate d'éthyle

On introduit 11,3 g du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, 230 ml d'éthanol, 1,2 g de palladium et met à hydrogénéer. Puis on filtre le catalyseur, lave avec de l'éthanol et sèche. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 95-05. On obtient ainsi 8,3 g de produit attendu (poudre) F = 82°C.

25 ANALYSES :

IR CHCl₃ cm⁻¹

NH 3446-3374-3314

$\begin{array}{l} \diagdown \\ \diagup \end{array} =O$ 1754-1726-1717

Aromatiques + NH 1615-1590-1509

30 STADE 4 : chlorhydrate de (2-hydrazinométhyl-5-méthoxy-phénoxy) acétate d'éthyle

On introduit 0,5 g du produit obtenu au stade 3 ci-dessus, 0,3 ml de tétrahydrofuranne, 0,7 ml d'acide chlorhydrique 6N et porte à 60°C pendant 20 minutes. On sèche,

reprend par 5 ml d'éthanol à 99,9 % et sèche. On reprend par 5 ml d'hexane + 1 ml d'éthanol, filtre et sèche. On obtient ainsi 346 mg de produit attendu.

ANALYSES :

5 IR NUJOL cm^{-1}

région OH/NH NH_2^+ 3254-3155

$\diagup \text{=O}$ 1754-1726

région aromatique + NH/NH₂ 1650-1616-1587-1507

STADE 5 : (2-((4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-5-hydroxy-3-
10 (trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl)méthyl)-5-méthoxy-phénoxy)-
acétate d'éthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 26.

a) On introduit 300 mg du produit obtenu au stade 4 ci-dessus, 5 ml d'eau, 1,5 ml d'ammoniaque concentrée, extrait
15 avec 3x10 ml de chlorure de méthylène et sèche.

b) On ajoute à la base libre ainsi obtenue, 0,222 g du produit obtenu au stade 1 de l'exemple 2 en solution dans 3,3 ml d'éthanol et porte au reflux pendant 16 heures, sèche, reprend par 20 ml d'eau et extrait avec 3x20 ml d'acétate
20 d'éthyle, filtre et sèche. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène. On obtient ainsi 40 mg de produit attendu (huile).

ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

25 OH/NH 3240

$\diagup \text{=O}$ 1754-1738

aromatique + hétérocycle 1615-1608-1598-1512-1505-1490

EXEMPLE 28 : Acide 2-((4-(1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-5-
hydroxy-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl)méthyl-3-méthoxy-
30 phénoxy)-acétique

On procède comme à l'exemple 24. On introduit 70 mg du produit de l'exemple 27, 1 ml d'éthanol, 0,15 ml de soude 2N, laisse 2 heures sous agitation à température ambiante puis sèche. On reprend par 3 ml d'eau, filtre, ajoute 0,15 ml

d'acide chlorhydrique 2N puis filtre, lave à l'eau et sèche.
On obtient ainsi 50 mg de produit attendu (poudre jaune)
F = 182°C.

EXEMPLE 29 : 2-((4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-yl)oxy)-acétate d'éthyle

On introduit 1 g du produit de l'exemple 2, 10 ml de diméthylformamide et ajoute à température ambiante, 0,378 g de bicarbonate de potassium, 0,3 ml de bromoacétate d'éthyle, et laisse 2 heures sous agitation à température ambiante. Puis on verse dans l'eau, extrait avec 3 fois 50 ml d'acétate d'éthyle, lave avec une solution de chlorure de sodium, filtre et sèche. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène. On obtient ainsi 1 g de produit attendu (huile).

ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

C=O 1760

aromatique 1604-1590-1580-1505-1490

EXEMPLE 30 : Acide 2-((4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-yl)oxy)-acétique

On procède comme à l'exemple 24. On introduit 509 mg de produit de l'exemple 29, 5 ml d'éthanol à 99,9 %, 0,569 ml de soude 2N et laisse sous agitation à température ambiante pendant 2 heures. On sèche, reprend par 5 ml d'eau, amène à pH acide par addition de 2 ml d'acide chlorhydrique 2N, extrait avec 3x25 cm^3 d'acétate d'éthyle, filtre et sèche. On purifie par cristallisation dans l'heptane et l'éther isopropylique puis laisse refroidir. On filtre, lave avec de l'heptane et sèche. On obtient ainsi 364 mg de produit attendu (poudre) F = 122°C.

ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

35 >C=O 1775-1742

systèmes conjugués + aromatiques

1612-1606-1589-1580-1506

EXEMPLE 31 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-5-méthoxy-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazole

On introduit 0,5 g du produit de l'exemple 2, 5 ml de diméthylformamide, 0,189 g de carbonate de potassium, 5 0,084 ml d'iodure de méthyle et laisse sous agitation pendant 16 heures. On verse dans 50 ml d'eau, extrait avec 3x50 ml d'acétate d'éthyle, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, filtre, lave et sèche. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant cyclohexane-acétate 10 d'éthyle : 80-20. On obtient ainsi 250 mg de produit attendu (huile).

ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

Aromatiques 1604-1589-1580-1505-1490

15 **EXEMPLE 32 : Acide 5-((4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-1H-pyrazol-5-yl)oxy)pentanoïque**

On introduit 490 mg de produit de l'exemple 13, 4,9 ml d'éthanol, 0,55 ml de soude 2N et laisse environ 4 heures à 20 température ambiante. On sèche, reprend par 3 ml d'eau auxquels on ajoute 0,55 ml d'acide chlorhydrique 2N, extrait avec 3x20 ml d'acétate d'éthyle, filtre et sèche. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène-méthanol : 95-05. On obtient ainsi 280 mg de 25 produit attendu (huile).

ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

>C=O 1712

aromatiques 1604-1590-1580-1504-1491

30 **EXEMPLE 33 : ((4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-hydroxyphényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazole-5-yl)oxy)-acétate d'éthyle**

On introduit 0,5 g de produit de l'exemple 12, 5 ml de diméthylformamide, 0,21 g de carbonate de potassium, 0,147 ml 35 de bromoacétate d'éthyle et laisse 2 heures à température ambiante, sous agitation. Puis on verse dans 50 ml d'eau,

extrait avec 3x20 ml d'acétate d'éthyle, lave avec 2x20 ml de solution saturée de chlorure de sodium, filtre et sèche. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 95-05. On obtient 5 ainsi 590 mg de produit attendu (huile).

ANALYSES :IR CHCl_3 cm^{-1}
 $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1757-1736$

aromatiques 1604-1598-1579-1506-1490

10 **EXEMPLE 34** : Acide ((4-(1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-hydroxyphényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-yl)oxy)-acétique

On introduit 0,55 g de produit de l'exemple 33, 5,5 ml d'éthanol, 0,63 ml de soude 2N et laisse 4 heures 30 minutes à température ambiante sous agitation. On sèche, reprend par 5 ml d'eau et ajoute sous agitation 0,63 ml d'acide chlorhydrique 2N. On extrait avec 3x20 ml d'acétate d'éthyle, filtre et sèche. On purifie par cristallisation avec 10 ml d'hexane auxquels on ajoute à chaud jusqu'à dissolution 5 ml d'acétate d'éthyle. On filtre, lave avec de l'hexane et sèche. On obtient 170 mg de produit attendu (poudre) F = 142°C.

ANALYSES :IR NUJOL cm^{-1}

OH/NH 3458

25 $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1775-1760$

système conjugué + aromatiques 1618-1594-1575-1500

EXEMPLE 35 : 2-((4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-pyrazol-5-yl)oxy)ethanol

30 On introduit 0,5 g du produit de l'exemple 2, 5 ml de diméthylformamide, 0,689 g de carbonate de potassium, 0,374 ml de bromoethanol et laisse à température ambiante puis à environ 70°C pendant environ 5 heures, sous agitation. On verse dans 50 ml d'eau, extrait avec 3x20 ml d'acétate

d'éthyle, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, filtre et sèche. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant du cyclohexane-acétate d'éthyle : 60-40, puis du chlorure de méthylène, puis du chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 95-05. On obtient ainsi 270 mg de produit attendu (huile).

ANALYSES :IR CHCl_3 cm^{-1}

OH 3620

10 Hétérocycle + aromatique 1612-1603-1587-1578-1504-1490

EXEMPLE 36 : ((4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-(éthoxycarbonyl)méthoxy)phényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-yl)oxy)-acétate d'éthyle

On procède comme à l'exemple 23 en n'utilisant comme
15 éluant de la chromatographie sur silice que le mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle à 95-05. On obtient ainsi 920 mg de produit attendu (huile).

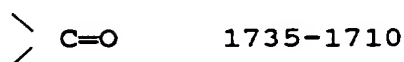
ANALYSES :IR CHCl_3 cm^{-1} 20 >=O 1757

système conjugué + aromatiques 1613-1605-1600-1589-1577-1504-1490

EXEMPLE 37 : Acide -((4-(1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-(carboxyméthoxy)phényl)méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-yl)oxy)-acétique
25

On procède comme à l'exemple 34. On introduit 0,69 g du produit de l'exemple 36, 6,9 ml d'éthanol, 1,40 ml de soude 2N et porte à 40°C pendant 3 heures. On sèche, reprend par 10 ml d'eau puis ajoute sous agitation 1,4 ml d'acide chlorhydrique 2N. On extrait avec 3x20 ml de chlorure de méthylène, filtre et sèche. On purifie par cristallisation dans 10 ml d'éther isopropylique. On obtient ainsi 370 mg de produit attendu (poudre blanche). F = 140°C.

ANALYSES :35 IR NUJOL cm^{-1}



système conjugué 1616-1592-1582-1520-1512-1492

EXEMPLE 38 : 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-(phényl)-1H-pyrazol-5-amine

5 **STADE 1** : 2-[(1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl] benzoyl acétonitrile

On introduit 10 g de benzoyl acétonitrile, 50 ml de diméthylformamide, 3,30 g d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile, agite 30 minutes à température ambiante puis ajoute
10 en 30 minutes la solution de 11,73 g de chlorure de pipéronyl et 23,4 ml de diméthylformamide et agite à température ambiante durant 20 heures. On verse dans 500 ml d'eau, extrait par 500 ml + 2 x 250 ml d'acétate d'éthyle, lave par 250 ml de solution saturée de chlorure de sodium et sèche. On
15 chromatographie sur silice avec pour éluant du cyclohexane-éther : 7-3 et obtient ainsi 5,71 g de produit attendu (résine jaune).

IR CHCl_3 cm^{-1}

C≡N 2240

20 C=O 1690

Aromatiques 1610-1598-1583-1504-1491

STADE 2 : 4-(1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-(phényl)-1H-pyrazol-5-amine

On introduit 3,74 g du produit obtenu au stade 2 de
25 l'exemple 1, 5 ml d'eau, 9,915 ml de soude, agite à température ambiante durant 15 minutes puis ajoute la solution de 5,54 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 5,5 ml d'acide acétique. On amène à reflux et agite durant 20 heures. On sèche et chromatographie sur silice avec pour éluant
30 du chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 9-1.

On purifie par quatre chromatographies successives sur colonne de silice, dans du chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 9-1. On obtient ainsi 1,41 g de produit attendu (résine jaune).

35 IR CHCl_3 cm^{-1}

NH_2 3440-3355

Aromatiques } 1613-1603-1587-1565-1523-1510-
+ hétérocycle + NH₂ déf. } 1503-1489

EXEMPLE 39 : N-(4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-(phényl)-1H-pyrazol-5-yl)acétamide

5 Le produit attendu est obtenu dans la préparation de l'exemple 38 et est purifié par deux chromatographies successives sur colonne de silice avec pour éluant du chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 9-1. On obtient ainsi 1,227 g de produit attendu (solide blanc). F = 146°C.

10 IR CHCl₃ cm⁻¹

=C-NH 3415-3380

-C=O 1703

Aromatiques 1603-1590-1572-1503-1490

+ hétérocycle

15 + amide II

EXEMPLE 40 : N-(4-((benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-3-phényl-1H-imidazol-5-yl)4-méthyl-benzène-sulfonamide

On introduit 207 mg du produit de l'exemple 38, 5 ml de
20 chlorure de méthylène, 1,20 ml de pyridine et ajoute la solution de 665 mg de chlorure de tosylate et 4 ml de chlorure de méthylène, puis agite à température ambiante durant environ 4 jours. On verse dans 30 ml d'acide chlorhydrique (N) extrait par 3 x 30 ml de chlorure de méthylène, lave par
25 30 ml d'eau et sèche. On chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 98-2. On obtient ainsi 158 mg de produit attendu (produit amorphe blanc).

IR CHCl₃ cm⁻¹

30 =C-NH 3350

SO₂ 1329-1166

Aromatiques + hétérocycle 1599-1587-1557-1503-1489

EXEMPLE 41A : 3-butyl-4-((6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)-méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate

35 d'éthyle

EXEMPLE 41B : 3-butyl-4-((6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)-méthyl)-2-((3-méthoxyphényl)méthyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate d'éthyle

STADE 1 : 2,4-dioxo octanoate d'éthyle

On introduit 150 ml d'éthanol anhydre, 18 g d'éthylate de sodium et chauffe jusqu'à 60°C, puis ajoute un mélange de 32,7 ml de 2-hexanone et 35,9 ml d'oxalate d'éthyle et laisse 5 à cette température pendant une nuit.

On hydrolyse à 0°C, élimine l'éthanol puis à 0°C, neutralise avec 270 ml d'acide chlorhydrique (N). On extrait avec de l'acétate d'éthyle (3 fois) et lave ensuite par 1 x eau (chlorure d'ammonium), 1 x eau (chlorure de sodium), 10 filtre et sèche. On obtient ainsi 37,5 g de produit attendu que l'on utilise tel quel pour l'étape suivante.

STADE 2 : 2-(méthoxyimino) 4-oxo octanoate d'éthyle

On introduit 55 ml d'éthanol, 5,41 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 1,67 g de chlorhydrate de O-méthyl-15 hydroxylamine et 25 g de tamis 3A et laisse environ 2 jours sous agitation à température ambiante.

On ajoute alors 250 ml d'acétate d'éthyle, filtre et sèche. On dissout dans l'acétate d'éthyle, lave par 2 x eau (chlorure d'ammonium), 1 x eau (chlorure de sodium), puis 20 filtre, sèche et purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène. On obtient ainsi 1,1 g de produit attendu (huile jaune pâle).

ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

25 $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O}$ 1718

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{N}-$ 1605

STADE 3 : 3-[(6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl]2-méthoxyimino-4-oxooctanoate d'éthyle

On introduit 966 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, 699,8 mg de carbonate de potassium, 1,40 g d'iodure de potassium et 865 mg de chlorure de 6 chloropipéronyle, puis laisse à température ambiante sous agitation pendant 1 nuit. On hydrolyse par eau (chlorure d'ammonium), extrait à l'acétate d'éthyle, lave par 3 x eau (chlorure d'ammonium), 30

1 x eau, 1 x eau (chlorure de sodium), filtre et sèche. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène et obtient 620 mg de produit attendu (huile jaune pâle).

5 ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1721$

C=N + aromatique 1622-1600-1509

STADE 4 : 3-butyl-4-((6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-
10 1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate
d'éthyle (41A)

3-butyl-4-((6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-2-((3-
méthoxyphényl)méthyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate d'éthyle
(41B)

15 On introduit 9,9 ml d'acide acétique et 4,95 ml de
méthoxyéthanol, 349 mg du produit obtenu au stade 3 ci-
dessus, 1120 mg de benzylhydrazine chlorhydrate puis porte le
milieu à 110°C pendant environ 2 jours.

On évapore, reprend à l'acétate d'éthyle, lave par 3 x
20 acide chlorhydrique (1N), 1 x eau, 2 x eau (hydrocarbonate de
sodium), 1 x eau (chlorure de sodium), filtre et sèche. On
purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant de
l'acétate d'éthyle-cyclohexane d'abord à : 1-9 puis à : 3-7.
On obtient ainsi 81,5 mg de produit attendu 41A (huile jaune
25 pâle) et 53,1 g de produit attendu 41B (huile jaune pâle).

ANALYSES :

Produit 41A

IR CHCl_3 cm^{-1}

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1712$

30 Aromatique 1612-1603-1587-1535-1504

Produit 41B

IR CHCl_3 cm^{-1}

$\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} = \text{O} \quad 1713$

Aromatique 1612-1603-1588-1504-1491

EXEMPLE 42 : Acide 3-butyl-4-((6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-1H-pyrazole-5-carboxylique

5 On introduit 1,5 ml d'éthanol, 73 mg du produit de l'exemple 41A puis 150 μ l de soude (2N) et laisse sous agitation environ 24 heures à température ambiante.

On évapore l'éthanol, reprend dans 10 ml d'eau distillée et neutralise par 150 μ l d'acide chlorhydrique (2N), filtre,
10 lave par de l'eau distillée (~ 50 ml) et sèche. On obtient ainsi 48,3 mg de produit attendu (solide blanc-verdâtre). F = 96°C.

ANALYSES :

IR CHCl_3 cm^{-1}

15 >=O 1710

Hétérocycle + aromatique 1600-1536-1508

EXEMPLE 43 : 1,4-bis(phénylméthyl)4,5-dihydro-5-oxo-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle

On introduit sous azote, 278 mg de 2-oxo-3-(phényl-
20 méthyl)-1,4-butanedioate d'éthyle (obtenu comme indiqué dans la publication J. Org. Chem. 33, (1968), 961-965), 122 mg de benzylhydrazine (1 mM), 1 ml d'eau et 1 ml d'acide acétique, amène à reflux et agite durant 20 heures. Après refroidissement, on essore, rince à l'eau, recristallise dans un mélange
25 d'éthanol et d'eau, essore et obtient 256 mg de produit attendu (cristaux blancs).

IR Nujol cm^{-1}

C =O 1720

Système conj. + aromatiques 1604-1588-1568-1544-1498

30 **EXEMPLE 44** : Acide 1,4-bis(phénylméthyl)4,5-dihydro-5-oxo-1H-pyrazole-3-carboxylique

On introduit 216 mg du produit de l'exemple 43, 4,32 ml d'éthanol, 1,28 ml de soude (2N) et agite à reflux durant 3 heures puis 16 heures à température ambiante. On sèche,
35 dissout dans 5 ml d'eau et neutralise par addition de 1,28 ml d'acide chlorhydrique (2N). Après 30 minutes d'agitation, on

essore, rince à l'eau et sèche. On obtient ainsi 168 mg de produit attendu (cristaux blancs).

IR Nujol cm^{-1}

Absorption région OH/NH

5 C =O 1690

Système conj. + aromatiques 1602-1570-1532-1498

EXEMPLE 45 : 5-hydroxy-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-4-(phénylméthyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle

On introduit 500 mg de 2-oxo-3-(phénylméthyl)-1,4-butanedioate d'éthyle (obtenu comme indiqué dans la publication J. Org. Chem. 33, (1968), 961-965), 273 mg du produit obtenu au stade 2 de l'exemple 1, 2 ml d'eau et 3 ml d'acide acétique, puis amène à reflux et agite durant environ 16 heures. Après refroidissement, on essore, rince par le mélange acide acétique-eau : 3-2, recristallise dans un mélange éthanol + eau et essore. On obtient ainsi 362 mg de produit attendu (cristaux blancs). F = 130°C.

IR CHCl_3 cm^{-1}

Absorption région OH 3500

20 C =O 1719

Système conj. + Aromatiques 1605-1589-1580-1538-1495

EXEMPLE 46 : Acide 5-hydroxy-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-4-(phénylméthyl)-1H-pyrazole-3-carboxylique

On introduit 278 mg du produit de l'exemple 45, 5,56 ml d'éthanol, 1,50 ml de soude (2N), agite à reflux durant 4 heures, sèche, dissout dans 10 ml d'eau et neutralise par 1,50 ml d'acide chlorhydrique (2N). Après 30 minutes d'agitation, on essore, rince à l'eau et sèche. On obtient ainsi 222 mg de produit attendu (cristaux blancs). F = 214°C.

30 **ANALYSE :**

IR Nujol cm^{-1}

Absorption région NH/OH

C =O 1696

Système conj. + Aromatiques 1605-1572-1492

35 **EXEMPLE 47 : 1-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)5-hydroxy-4-(phénylméthyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle**

STADE 1 : 3,4-méthylènedioxy benzyldiazine

On introduit 4,27 ml d'hydrazine mono hydratée, 20 ml

d'éthanol, amène à reflux et ajoute en 30 minutes la solution de 5 g de chlorure de pipéronyle et 5 ml d'éthanol. On agite 1 heure à reflux, refroidit et sèche. On dissout dans 50 ml de chlorure de méthylène, lave par 50 ml de solution d'ammoniaque (7N), réextrait par 50 ml de chlorure de méthylène et sèche. On chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène-méthanol : 95-5. On obtient ainsi 1,9 g de produit attendu (liquide jaune).

IR CHCl_3 cm^{-1}

10 Absorption région NH 3355

NH déf. + aromatique 1668-1504-1491

STADE 2 : 1-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)5-hydroxy-4-(phénylméthyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle

On introduit 500 mg de 2-oxo-3-(phénylméthyl)-1,4-butanedioate d'éthyle (obtenu comme indiqué dans la publication J. Org. Chem. 33, (1968), 961-965), 298 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 3 ml d'acide acétique et 2 ml d'eau, puis amène à reflux et agite durant 16 heures. Après refroidissement, on essore et rince par le mélange acide acétique-eau : 3-2. On recristallise dans un mélange éthanol + eau, essore et obtient 360 mg de produit attendu (cristaux blancs). F = 136°C

IR CHCl_3 cm^{-1}

région OH 3598

25 C =O 1718

Système conj. + Aromatiques 1606-1578-1544-1506-1494

EXEMPLE 48 : Acide 1-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)5-hydroxy-4-(phénylméthyl)-1H-pyrazole-3-carboxylique

On procède comme à l'exemple 46. On introduit 315 mg du produit de l'exemple 47, 6,3 ml d'éthanol et 1,64 ml de soude, puis agite à reflux durant 2 heures 30 minutes. On sèche, dissout dans 5 ml d'eau et neutralise par 1,64 ml d'acide chlorhydrique. Après 15 minutes d'agitation, on essore, rince à l'eau, dissout dans 6 ml d'éthanol 96 % à chaud, filtre, ajoute 1,2 ml d'eau et laisse au repos. On essore et obtient ainsi 241 mg de produit attendu (cristaux blancs) F = 235°C.

IR NUJOL cm^{-1}

Absorption région OH/NH

C =O 1687

Système conj. + aromatiques 1604-1564-1530-1502-1490

**EXEMPLE 49A : 1,4-bis(phénylméthyl)5-méthoxy-1H-pyrazole-3-
5 carboxylate d'éthyle**

**EXEMPLE 49B : 1,4-bis(phénylméthyl)2,5-dihydro 2-méthyl 5-oxo
1H-pyrazole 3-carboxylate d'éthyle**

On introduit 200 mg du produit de l'exemple 43, 10 ml d'acétone, 83 ml de carbonate de potassium, 0,041 ml d'iodure
10 de méthyle et agite à température ambiante durant 24 heures.
On verse dans 80 ml d'eau, extrait par 3 x 40 ml d'acétate d'éthyle, lave par 40 ml de chlorure de sodium et sèche. On chromatographie sur silice avec pour éluant du cyclohexane-acétate d'éthyle : 7-3. On obtient ainsi :

15 a) 126 mg du produit O-alkylé attendu 49A (résine).

ANALYSE :

IR CHCl₃ cm⁻¹

C =O 1715

Système conj. + aromatiques 1605-1576-1498

20 b) 34 mg du produit N-alkylé attendu 49B (solide crème)

F = 74°C.

ANALYSE :

IR CHCl₃ cm⁻¹

C =O 1722-1646

25 Hétérocycle + aromatiques 1604-1585-1498

c) On peut noter qu'on obtient également 29 mg de produit C-alkylé 1,4-bis(phénylméthyl)4,5-dihydro 4-méthyl 5-oxo 1H-pyrazole 3-carboxylate d'éthyle (résine)

ANALYSE :

30 IR CHCl₃ cm⁻¹

Absence d'OH

C =O 1722

Hétérocycle + aromatiques 1608-1556-1499

EXEMPLE 50 : Acide 1,4-bis(phénylméthyl)5-méthoxy-1H-pyrazole-3-carboxylique

On procède comme à l'exemple 46. On introduit 220 mg du produit de l'exemple 49A, 4,4 ml d'éthanol, 0,62 ml de soude (2N) et agite à reflux durant 1 heure 30 minutes. Puis on

sèche, dissout dans 10 ml d'eau et neutralise par 0,62 ml d'acide chlorhydrique (2N). On dilue par 20 ml d'eau, extrait par 3 x 20 ml de chlorure de méthylène, lave par 20 ml d'eau et sèche. On recristallise dans 2 ml d'acétate d'éthyle, 5 essore et obtient 166 mg de produit attendu (cristaux blancs). F = 142°C.

ANALYSE :

IR CHCl_3 cm^{-1}

Absorption région OH (acide)

10 C=O 1697

Système conj. + aromatiques 1605-1575-1498

EXEMPLE 51 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-5-phényl-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle

STADE 1 : alpha-(méthoxyimino)-gamma-oxo-phénylbutanoate

15 d'éthyle

On procède comme au stade 2 de l'exemple 41. On introduit 5 g de benzoyl pyruvate d'éthyle (préparé comme indiqué dans la publication Tetrahedron Letter, 29, (1988), 3997-4000), 50 ml d'éthanol 100 %, 2 g de chlorhydrate de 0-20 méthylhydroxylamine, 25 g de tamis moléculaire 3A et agite à température ambiante durant 16 heures. On filtre, rince trois fois à l'éthanol et sèche. On reprend par 100 ml d'acétate d'éthyle, lave par 100 ml d'hydrocarbonate de sodium puis 50 ml de chlorure de sodium, réextraît par 50 ml d'acétate 25 d'éthyle et sèche. On chromatographie sur silice avec pour éluant cyclohexane-acétate d'éthyle : 7-3 et obtient ainsi 4,6 g de produit attendu (solide blanc crème). F = 66°C.

IR CHCl_3 cm^{-1}

C=O 1717-1691

30 CN 1612

Aromatique 1599-1582

STADE 2 : bêta-benzoyl-alpha-(méthoxyimino)-1,3-benzodioxole-5-butanoate d'éthyle

On introduit 1 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 35 5 ml de diméthylformamide, 555 mg de carbonate de potassium, 684 mg de chloropipéronyle et agite à température ambiante durant 20 heures. On verse dans l'eau, extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle, lave par du chlorure de sodium et sèche.

On chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène et obtient ainsi 758 mg de produit attendu (résine jaune).

IR CHCl_3 cm^{-1}

5 C =O	1718-1692
CN	1599
Aromatiques	1582-1504-1490

STADE 3 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-5-phényl-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle

10 On introduit 1,2 g du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, 6 ml de 2-méthoxy-éthanol, 12 ml d'acide acétique, 2,935 g du produit obtenu au stade 2 de l'exemple 1 et agite à 110°C durant environ 3 jours. On concentre, reprend à l'eau et extrait 3 fois au chlorure de méthylène, lave à l'eau et
15 sèche. On chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 95-5. On effectue une seconde chromatographie avec pour éluant un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle : 7-3. On obtient ainsi 170 mg de produit attendu (résine jaune).

20 IR CHCl_3 cm^{-1}

C =O	1740-1715
Aromatique + Hétérocycle	1612-1603-1588-1503-1489

EXEMPLE 52 : Acide 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-5-phényl-1H-pyrazole-3-carboxylique

25 On procède comme à l'exemple 46. On introduit 142 mg du produit de l'exemple 51, 5 ml d'éthanol, 0,60 ml de soude (2N), agite à température ambiante durant 5 heures et sèche. On redissout dans 10 ml d'eau et neutralise par 0,60 ml d'acide chlorhydrique (2N), essore, lave à l'eau et sèche. On
30 obtient ainsi 110 mg de produit attendu (cristaux blancs)
F # 70°C.

ANALYSE :

IR NUJOL cm^{-1}

Absorption complexe OH/NH

35 C =O	1702
Aromatique + Hétérocycle	1620-1597-1520-1503-1489

EXEMPLE 53 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-5-hydroxy-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle

STADE 1 : 1,3-benzodioxol-5-propanoate d'éthyle

On introduit 9,78 g d'acide 3-(3,4-méthylènedioxyphényl) propionique, 125 ml d'éthanol, 16,8 ml de chlorure de triméthylsilyle et agite pendant environ 5 heures. On sèche et obtient 10,96 g de produit attendu (huile incolore).

ANALYSE :IR CHCl_3 cm^{-1}

C =O 1728

Aromatique 1606-1504-1491

10 STADE 2 : 2-[(1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl]-3-oxo-1,4-butane-dioate d'éthyle

On introduit 7,38 g d'éthylate de sodium, 130 ml de toluène, 10,965 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, agite, porte à reflux pendant 20 minutes et ajoute 8,7 ml
15 d'oxalate d'éthyle puis laisse à reflux pendant 1 heure et refroidit. On ajoute 200 ml d'acide chlorhydrique (1N) et 200 ml d'acétate d'éthyle, décante, réextrait la phase aqueuse avec 200 ml d'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec 100 ml de solution saturée en chlorure de sodium et
20 sèche. On chromatographie sur silice avec pour éluant du cyclohexane-acétate d'éthyle : 7-3. On obtient ainsi 10,543 g de produit attendu (huile incolore).

ANALYSE :IR CHCl_3 cm^{-1}

25 C =O 1755-1734

Aromatique 1612-1506-1492

STADE 3 : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)5-hydroxy-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle

On introduit 0,6 g du produit obtenu au stade 2 de
30 l'exemple 1, 1,2 ml d'eau, 1,6 ml de soude 2N, agite pendant 15 minutes, puis introduit 1 g du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, dissout dans 10 ml d'acide acétique glacial 100 %. On porte à reflux pendant 16 heures 30 minutes, refroidit tout en agitant, verse sur 10 ml d'eau, filtre, lave à l'eau
35 et l'hexane et sèche. On recristallise dans 100 ml d'éther isopropylique et 50 ml de chlorure de méthylène, filtre à chaud, laisse au repos la nuit, filtre et sèche. On chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène-

acétate d'éthyle : 8-2. On obtient ainsi 0,709 g de produit attendu (solide blanc).

ANALYSE :

IR NUJOL cm^{-1}

5 Absorption générale OH/NH

C =O 1724

Aromatique + Hétérocycle 1612-1588-1575

EXEMPLE 54 : Acide 4-((1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)5-hydroxy-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)-1H-pyrazole-3-carboxylique

- 10 On procède comme à l'exemple 46. On introduit 0,511 g du produit de l'exemple 53, 10 ml d'éthanol, 2,5 ml de soude 2N, porte à reflux pendant 3 heures, refroidit tout en agitant et sèche. On dissout dans 10 ml d'eau, filtre, neutralise avec 2,5 ml d'acide chlorhydrique (2N), agite 30 minutes, essore, 15 lave à l'eau et sèche. On dissout dans 10 ml d'éthanol, filtre à chaud, ajoute 2 ml d'eau, essore le produit qui recristallise et sèche. On obtient ainsi 0,352 g du produit attendu (solide blanc). F = 121°C.

ANALYSE :

20 IR NUJOL cm^{-1}

Absorption complexe OH/NH

C =O 1689

Aromatique + Hétérocycle 1616-1590-1575-1542-1506-1492

- EXEMPLE 55 : 4-((6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)5-phényl-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle

STADE 1 : bêta-benzoyl-6-chloro-alpha-oxo-1,3-benzodioxole-5-butanoate d'éthyle

- On introduit 1 g de benzoyl pyruvate d'éthyle (préparé 30 comme indiqué dans la publication Tetrahedron Letter, 29, (1988), 3997-4000), 10 ml de diméthylformamide, 306 mg d'éthylate de sodium, agite à température ambiante durant 15 minutes puis ajoute 1,025 g de chlorure de 6-chloropipéronyle et 830 mg d'iodure de potassium. On agite à température 35 ambiante durant 24 heures, verse dans 100 ml d'eau, extrait par 3 x 50 ml d'acétate d'éthyle, lave par 50 ml de chlorure de sodium et sèche. On obtient ainsi le produit attendu et l'utilise tel quel pour le stade suivant.

STADE 2 : 4-((6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)5-phényl-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle

On introduit 1,5 ml de soude (N), 283 mg du produit obtenu au stade 2 de l'exemple 1, agite 10 minutes, puis ajoute la solution de 500 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus et 5 ml d'acide acétique. On amène à reflux, agite durant 20 heures, verse dans 100 ml d'eau, extrait par 3 x 50 ml d'acétate d'éthyle, lave par 50 ml de solution de chlorure de sodium et sèche. On chromatographie sur silice avec pour éluant du cyclohexane-acétate d'éthyle : 7-3. On obtient ainsi 221 mg de produit attendu (résine).

ANALYSE :

IR CHCl_3 cm^{-1}

15 C = O

1718

Aromatique + hétérocycle 1610-1606-1590-1508

EXEMPLE 56 : Acide 4-((6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)méthyl)5-phényl-1H-pyrazole-3-carboxylique

On procède comme à l'exemple 46. On introduit 170 mg du produit de l'exemple 55, 5 ml d'éthanol, 0,66 ml de soude, agite à température ambiante durant 4 heures et sèche. On redissout dans 5 ml d'eau et neutralise par 0,66 ml d'acide chlorhydrique (2N), essore, lave à l'eau, et chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène-méthanol : 9-1. On recristallise dans un mélange d'isopropanol à 10 % d'eau et obtient ainsi 44 mg de produit attendu (cristaux blancs). F = # 230°C.

ANALYSE :

30 IR NUJOL cm^{-1}

Absorption large région OH/NH

C=O

1630-1600

Aromatique + hétérocycle 1549-1505

EXEMPLE 57 : 1,4-bis(phénylméthyl)-2,5-dihydro-2-méthyl-5-oxo-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle

On introduit 10 mg du produit de l'exemple 43, 1 ml de toluène, 0,011 ml de diméthyl sulfate, agite à reflux durant 20 heures et sèche. On chromatographie sur silice avec pour

éluant du cyclohexane-acétate d'éthyle : 5-5. On obtient ainsi 7 mg de produit attendu (solide).

ANALYSE :

IR CHCl_3 cm^{-1}

5 C =O 1722-1646

Aromatique + hétérocycle 1604-1585-1498

EXEMPLE 58 : Acide 1,4-bis(phénylméthyl)-2,5-dihydro-2-méthyl-5-oxo-1H-pyrazole-3-carboxylique

On procède comme à l'exemple 46. On introduit 68 mg du produit de l'exemple 57, 2 ml d'éthanol, 0,2 ml de soude (2N), agite à reflux durant 1 heure et sèche. On dissout dans 2 ml d'eau, filtre et neutralise par 0,2 ml d'acide chlorhydrique (2N). Après 15 minutes d'agitation on essore et rince à l'eau. On obtient ainsi 40 mg de produit attendu (cristaux blancs). F # 80°C.

ANALYSE :

IR CHCl_3 cm^{-1}

Absorption générale 3200 à 2200

C =O 1712

20 Aromatiques 1498

EXEMPLE 59A : 1-butyl-3-((6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-5-(méthylthio)-1H-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle

EXEMPLE 59B : Acide 1-butyl-3-((6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-5-(méthylthio)1H-pyrazole-4-carboxylique

25 **STADE 1 : 6-chloro-1,3-benzodioxole-5-acétonitrile**

On introduit 1,025 g de chlorure de 6-chloropipéronyl, 5 ml de diméthylformamide, 330 mg de cyanure de potassium, agite à température ambiante durant 6 heures, verse dans 50 ml d'eau, extrait par 3 x 30 ml d'acétate d'éthyle, lave par 30 ml de chlorure de sodium et sèche. On recristallise dans 5 ml d'éther isopropylique à reflux, essore et obtient 740 mg de produit attendu (cristaux blancs).

ANALYSE :

IR CHCl_3 cm^{-1}

35 CN 2255

Aromatique 1625-1505-1481

STADE 2 : 6-chloro-béta-oxo-1,3-benzodioxole-5-butanoate d'éthyle

On introduit 8,3 g de zinc électrolytique et 10 ml de tétrahydrofuranne. On active le zinc par addition de 0,2 ml de 1,2-dibromoéthane et 5 minutes de reflux. Après refroidissement, on ajoute 5 g du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 40 ml de tétrahydrofuranne, amène à reflux et introduit en 1 heure, 11,4 ml de bromo acétate d'éthyle, agite encore 15 minutes à reflux, refroidit à 0+5°C et hydrolyse par 25 ml d'acide chlorhydrique. Après 30 minutes d'agitation, on verse dans 250 ml d'eau, extrait par 100 + 2 x 50 ml d'acétate d'éthyle, lave par 50 ml de chlorure de sodium et sèche. On recristallise dans l'éthanol 96 %, puis chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 95-5. On obtient ainsi 885 mg de produit attendu.

ANALYSE :

15 IR CHCl_3 cm^{-1}

C + O

1741-1720

Aromatique

1625-1507-1482

STADE 3 : α -[bis(méthylthio)méthylène]-6-chloro-béta-oxo-1,3-benzodioxole-5-butanoate d'éthyle

20 A) Préparation de fluorure de potassium sur alumine

On dissout 20 g de fluorure de potassium dans 200 ml d'eau, puis ajoute 30 g d'alumine active neutre. Après quelques minutes d'agitation, on sèche en reprenant plusieurs fois par de l'éthanol 100 % puis sèche. On obtient ainsi 50 g de fluorure de potassium sur alumine.

B) Obtention du cétène thioacétal

On introduit 570 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, 20 ml d'acétonitrile, 1,6 g de produit préparé ci-dessus en A), 0,12 ml de disulfure de carbone, agite à température ambiante durant 1 heure puis introduit 0,25 ml d'iodure de méthyle et agite à température ambiante durant 16 heures. On filtre, rince 3 fois à l'acétonitrile et sèche. On reprend par 20 ml de chlorure de méthylène, filtre et sèche. On chromatographie sur silice dans du chlorure de méthylène et obtient ainsi 600 mg de produit attendu (solide jaune).

F = 70°C.

ANALYSE :

IR CHCl_3 -Nujol cm^{-1}

C =O 1704

C =C + Aromatique 1627-1526-1505-1482

STADE 4 : 1-butyl-3-((6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-5-(méthylthio)1H-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (59A)

5 **Acide** 1-butyl-2-((6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl)-4-(méthylthio)1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle (59B)

On introduit 150 mg du produit obtenu au stade 3 ci-dessus, 5 ml d'éthanol, 136 mg de butylhydrazine, oxalate, amène à reflux et agite durant environ 3 jours et sèche. On chromatographie sur silice avec pour éluant du cyclohexane-acétate d'éthyle : 9-1. On obtient ainsi 21 mg du produit attendu 59A (résine) et 45 mg du produit attendu 59B.

ANALYSE : Produit 59A

IR CHCl₃ cm⁻¹

15 C =O 1702

Aromatique + Hétérocycle 1625-1505-1483

EXEMPLE 60 : 4-hydroxy-1-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-3-(1-méthyléthyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate d'éthyle

20 **STADE 1** : 2-[[(éthoxycarbonyl)méthyl]hydrazono]-3-méthylbutanoate d'éthyle

A) Libération de la base

On introduit 22 g de chlorure d'éthyle hydrazinoacétate, 100 ml d'eau, 20 ml d'ammoniaque concentrée, agite 1/4 d'heure et extrait avec 100 ml de chlorure de méthylène puis 25 3 x 50 ml d'acétate d'éthyle, filtre et sèche. On obtient ainsi 6,5 g d'hydrazine libre.

B) Condensation de l'hydrazine sur l'oxobutyrate

On introduit 6,5 g d'hydrazine libre obtenu en A), 100 ml d'éthanol, 1 ml d'acide acétique, 10,2 ml d'éthyl 3-méthyl 2-oxobutyrate et laisse au reflux de l'éthanol pendant 30 16 heures. On sèche, reprend par 100 ml d'eau et extrait par 3 x 100 ml d'acétate d'éthyle, filtre et sèche. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant cyclohexane-acétate d'éthyle d'abord à : 90-10 puis à : 80-20. On obtient 35 ainsi 6,31 g de produit attendu (huile jaune).

ANALYSE :

IR CHCl₃ cm⁻¹

NH

3280

C =O 1742-1676

C =N 1549

STADE 2 : 2-[[(éthoxycarbonyl)méthyl][(4-méthoxyphényl)-méthyl] hydrazono]-3-méthyl-butanoate d'éthyle

5 On introduit 500 mg du produit obtenu au stade 1 ci-dessus, 10 ml de diméthylformamide, 538 mg de carbonate de potassium, 0,662 ml de chlorure de para-méthoxy benzyle, 708 mg d'iodure de sodium et laisse environ 37 heures sous agitation à température ambiante. On verse dans 50 ml d'eau, 10 extrait avec 3 x 50 ml d'acétate d'éthyle, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, filtre et sèche. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène-acétate d'éthyle : 95-5. On obtient ainsi 300 mg de produit attendu (huile).

15 ANALYSE :

IR CHCl₃ cm⁻¹

C =O 1728

C =N 1645

Aromatique 1614-1588-1514

20 STADE 3 : 4-hydroxy-1-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-3-(1-méthyl-éthyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate d'éthyle

On introduit 150 mg du produit obtenu au stade 2 ci-dessus, 3 ml d'éthanol 99,9 %, 96 mg d'éthylate de sodium et porte au reflux pendant environ 15 heures. On reprend par 25 20 ml d'eau, extrait avec 3 x 20 ml d'acétate d'éthyle, filtre et sèche. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant du chlorure de méthylène. On obtient ainsi 60 mg de produit attendu (huile).

ANALYSE :

30 IR CHCl₃ cm⁻¹

OH ~ 3510

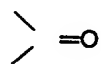
\ / =O 1725-1671

Aromatique 1612-1587-1569-1550-1514

EXEMPLE 61 : 4-((6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)méthoxy)-3-(1-méthyléthyl)-1-((4-méthoxyphényl)méthyl)-1H-pyrazole-5-carboxylate d'éthyle

35

On introduit 1 g de produit de l'exemple 60, 20 ml de diméthylformamide, 0,518 g de carbonate de potassium, 0,564 g d'iodure de sodium, 0,770 g de chlorure de 6-chloro pipéronyle et laisse 12 heures à température ambiante. On verse dans 100 ml d'eau, extrait avec 3 fois 100 ml d'acétate d'éthyle, lave avec 2 fois 100 ml de solution saturée de chlorure de sodium, filtre et sèche. On purifie par chromatographie sur silice, avec pour éluant du chlorure de méthylène. On obtient ainsi 1,42 g de produit attendu (huile).

10 ANALYSE :IR CHCl_3 cm^{-1} 

1709

C =C + C =N + Aromatiques 1612-1589-1537-1514-1505

EXEMPLE 62 : Acide 4-((6-chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)

15 méthoxy)-3-(1-méthyléthyl)-1-((4-méthoxyphényl)méthyl)-1H-pyrazole-5-carboxylique

On procède comme à l'exemple 46. On introduit 352 mg du produit de l'exemple 61, 3,5 ml d'éthanol, 0,53 ml de soude 2N et laisse sous agitation à température ambiante pendant 16 heures. Puis on concentre, sèche, reprend par 3 ml d'eau bidistillée et ajoute 0,53 ml d'acide chlorhydrique (2N). On empâte par un mélange d'éther isopropylique et heptane, filtre et sèche. On obtient ainsi 260 mg de produit attendu (poudre blanche) F = 124°C.

25 ANALYSE :IR CHCl_3 cm^{-1}

Absorption région OH/NH



1748-1729-1686

Aromatiques 1612-1587-1536-1514-1505

30 EXEMPLE 63 : Acide 5-carboxy 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 1-pentanoïque.STADE A : β -benzoyl 6-chloro α -oxo-1,3-benzodioxol 5-butanolate d'éthyle.

On opère comme indiqué au stade 1 de l'exemple 55 en

utilisant 12,7 g de benzoyl pyruvate d'éthyle et 11,81 g de chlorure de 6-chloropipéronyle et obtient 22,8 g de produit attendu utilisé tel quel pour le stade suivant.

STADE B : 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 5-phényl 5 1H-pyrazole 3-carboxylate d'éthyle.

On ajoute 2,8 ml d'hydrate d'hydrazine à 22,8 g du produit obtenu au stade A dans 114 ml d'éthanol et chauffe 4 heures au reflux. On refroidit à température ambiante, essore, rince à l'éthanol et obtient 9,11 g de produit 10 attendu. F = 204°C.

STADE C : 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 5-(éthoxycarbonyl) 3-phényl 1H-pyrazole 1-pentanoate d'éthyle.

On ajoute 25 mg d'hydrure de sodium à 192 mg du produit obtenu au stade B dans 2 ml de diméthylformamide puis agite 15 15 minutes à température ambiante. On ajoute 0,087 ml de 5-bromo valérate d'éthyle, agite 20 heures, verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant sous 20 (éluant : CH₂Cl₂-AcOEt 95-5) et obtient le produit attendu à savoir 138 mg d'isomère A, F = 65°C et 39 mg d'isomère B.

STADE D : Acide 5-carboxy 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 1-pentanoïque.

On agite 16 heures à température ambiante 120 mg de 25 l'isomère A dans 5 ml d'éthanol en présence de 0,46 ml de soude 2N. On évapore les solvants, reprend dans 5 ml d'eau, filtre, neutralise par addition d'acide chlorhydrique 2N, filtre le précipité, le rince à l'eau et recueille 90 mg de produit attendu. F ≈ 90°C.

30 **Spectre IR** (CHCl₃ cm⁻¹)

C=O

1700

Hétérocycle + aromatique

1525-1502

EXEMPLE 64 : Acide 3-carboxy 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 5-phényl 1H-pyrazole 1-pentanoïque.

35 On agite 2 heures à température ambiante puis 2 heures au reflux 26 mg du produit obtenu au stade C de l'exemple 63 (isomère B) dans 2 ml d'éthanol en présence de 0,1 ml de soude 2N et poursuit la synthèse comme indiqué au stade D de

l'exemple 63. On obtient 13 mg de produit attendu. $F \approx 90^\circ\text{C}$.

En opérant comme indiqué aux exemples 63 et 64 en utilisant au départ les composés appropriés, on a obtenu les produits suivants :

5 **EXEMPLE 65** : Acide 5-carboxy 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 1-pentanoïque.

$F = 110^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 66 : Acide 5-carboxy 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 1-hexanoïque.

10 $F = 90^\circ\text{C}$.

Spectre IR (CHCl_3 cm^{-1})

C=O 1700

Hétérocycle + aromatique 1523-1502

EXEMPLE 67 : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl)
15 1-((3,4-dichlorophényl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

$F = 240^\circ\text{C}$.

Spectre IR (CHCl_3 cm^{-1})

C=O 1602

20 Hétérocycle + aromatique 1525-1500-1482

EXEMPLE 68 : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl)
1-méthyl 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

$F = 216^\circ\text{C}$.

Spectre IR (CHCl_3 cm^{-1})

25 C=O 1715

Hétérocycle + aromatique 1525-1508-1479

EXEMPLE 69 : Acide 1-(6-carboxyhexyl) 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

30 $F = 80^\circ\text{C}$.

Spectre IR (CHCl_3 cm^{-1})

C=O 1700

Hétérocycle + aromatique 1523-1502

EXEMPLE 70 : Acide 5-carboxy 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 1-octanoïque.

$F = 88^\circ\text{C}$.

Spectre IR (CHCl_3 cm^{-1})

C=O 1697

Hétérocycle + aromatique 1522-1503-1480

EXEMPLE 71 : Acide 1-((3-carboxyphényl) méthyl) 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

5 F = 263°C.

Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

C=O 1687

Hétérocycle + aromatique 1610-1588-1523-1502

EXEMPLE 72 : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((3-méthoxyphényl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F = 195°C.

Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

C=O 1680

15 Hétérocycle + aromatique 1608-1585-1520-1500

EXEMPLE 73 : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-(cyclohexylméthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F = 234°C.

Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

20 C=O 1686

Hétérocycle + aromatique 1600-1520-1504

EXEMPLE 74 : Acide 5-((5-carboxy 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazol-1-yl) méthyl) 3-isoxazole carboxylique.

25 F = 212°C.

Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

C=O 1722-1680

Hétérocycle + aromatique 1602-1540-1526-1502

EXEMPLE 75 : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((2,3-diclorophényl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F = 235°C.

Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

C=O 1680

35 Hétérocycle + aromatique 1522-1503-1474

EXEMPLE 76 : Acide 1-((4-carboxyphényl) méthyl) 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F = 260°C.

Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

C=O 1678

Hétérocycle + aromatique 1612-1577-1523-1502

- 5 **EXEMPLE 77** : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-cyclohexyl 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F = 266°C.

Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

C=O 1682

- 10 Hétérocycle + aromatique 1508-1496

EXEMPLE 78 : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-phényl 1-(phénylméthyl) 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F = 235°C.

Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

- 15 C=O 1682

Hétérocycle + aromatique 1520-1500

EXEMPLE 79 : Acide 1-((2-carboxyméthoxy) phényl) 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

- 20 F = 225°C.

Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

C=O 1720-1628

Hétérocycle + aromatique 1602-1540-1520-1499

- 25 **EXEMPLE 80** : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((2-naphtalényl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F = 240°C.

Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

C=O 1683

- 30 Hétérocycle + aromatique 1637-1605-1525-1505

EXEMPLE 81 : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-phényl 1-((3,4,5-triméthoxyphényl) méthyl) 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F ≈ 100°C.

- 35 Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

C=O 1712

Hétérocycle + aromatique 1592-1525-1503

EXEMPLE 82 : N-(((4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((3-

méthoxyphényl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazol-5-yl) amino) carbonyl) benzènesulfonamide.

On agite 30 minutes à température ambiante 207 mg du composé obtenu à l'exemple 38 dans 4 ml de 1,2-diméthoxy-5 éthane en présence de 138 mg de carbonate de potassium. On ajoute 0,08 ml d'isocyanate de benzène sulfonyle et chauffe 5 heures au reflux. On ajoute 0,08 ml supplémentaire d'isocyanate de benzène sulfonyle et poursuit l'agitation au reflux pendant 5 heures. On verse dans 50 ml d'eau, amène à 10 pH 5 par addition d'acide chlorhydrique N, extrait au dichlorométhane, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH 9-1) et obtient 285 mg de produit brut que l'on dilue à l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, évapore 15 le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : AcOEt). On dissout le produit obtenu dans le méthanol, ajoute de la soude N, dilue à l'eau, filtre et amène à pH 6 par addition d'acide chlorhydrique N, essore et sèche 53 mg de produit attendu. F = 130°C.

20 Spectre IR (CHCl_3 cm^{-1})

C=O

1722

Hétérocycle + aromatique 1598-1565-1500-1488

EXEMPLE 83 : N-(4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-(3-méthoxyphényl) 3-phényl 1H-pyrazol-5-yl) méthanesulfonamide.

25 On agite 16 heures à température ambiante 300 mg du composé obtenu à l'exemple 38 dans 6 ml de dichlorométhane en présence de 0,12 ml de pyridine et 138 mg d'anhydride méthane sulfonique. on ajoute de nouveau 0,12 ml de pyridine et 138 mg d'anhydride méthane sulfonique et poursuit l'agitation 30 pendant 6 heures. On verse dans l'eau, extrait au dichlorométhane, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -AcOEt 8-2) et obtient 58 mg de monomésylate attendu.

35 Spectre IR (CHCl_3 cm^{-1})

absorption NH

3354

Hétérocycle + aromatique 1611-1603-1587-1560-1503-1489

Au cours de la chromatographie, on obtient également 288

mg de dimésylate que l'on agite pendant 16 heures à température ambiante dans 2,88 ml de dioxane et 0,5 ml de soude N. Après avoir ajouté 0,5 ml de soude supplémentaire et agité 3 heures, on verse dans 30 ml d'acide chlorhydrique 0,1N, 5 extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche et évapore les solvants sous pression réduite et obtient 214 mg de produit que l'on cristallise dans l'acétate d'éthyle. On récupère 170 mg de monomésylate attendu dont le spectre IR est identique à celui indiqué ci-dessus.

10 **EXEMPLE 84** : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-(heptafluoropropyl) 1-((3-méthoxyphényle) méthyl) 1H-pyrazol-5-ol. **STADE A** : 3-((3,4-méthylènedioxy) phényle) méthyl) heptafluoroéthyle acétoacétate d'éthyle.

On procède comme au stade 1 de l'exemple 2. On introduit 15 0,89 g d'hydruure de sodium (50% dans l'huile), 10 ml de toluène, ajoute à température ambiante en 30 minutes, 5 g de heptafluoroéthyl acétoacétate d'éthyle, agite 2 heures 30 minutes à température ambiante, porte au reflux et ajoute une solution de 0,74 g d'aliquat 336 dans 10 ml de toluène puis 20 1,46 g d'iodure de potassium et 1,54 g de chlorure de pipéronyle dans 7,5 ml de toluène. On agite au reflux pendant 1 heure, refroidit, verse dans 37 ml d'acide chlorhydrique 1N glacé, extrait à l'acétate d'éthyle, filtre et évapore le solvant. On chromatographie sur silice avec pour éluant du 25 chlorure de méthylène et obtient 2,99 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl_3 cm^{-1})

C=O

1766-1740

Hétérocycle + aromatique

1612-1508-1492

STADE B : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((3-méthoxyphényle) méthyl) 3-(heptafluoroéthyl) 1H-pyrazol-5-ol.

a) **Libération de la base**

On introduit 2,26 g du produit obtenu au stade 2 de l'exemple 1, 23,9 ml d'ammoniaque, 50 ml de chlorure de méthylène, agite quelques minutes, décante, extrait au 35 chlorure de méthylène, lave à l'eau et évapore le solvant.

b) **Cyclisation**

On introduit 1 g du produit obtenu au stade A ci-dessus, 1,6 g de la base libre obtenue en a) ci-dessus, 50 ml d'étha-

101, agite et porte au reflux pendant 23 heures. On évapore le solvant, ajoute 50 ml d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, décante, filtre et évapore le solvant. On reprend le résidu dans 100 ml de tétrahydrofurane additionné de 1 ml d'acide sulfurique, agite 1 heure et demie, concentre, dilue avec 50 ml d'eau, ajoute 50 ml d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -AcOEt 95-5) et obtient le produit brut que l'on reprend dans 10 ml d'eau additionnée de soude 2N, filtre, neutralise par addition d'acide chlorhydrique 2N, filtre, sèche sous pression réduite et recueille après empâtage dans l'hexane et sèche 277,4 mg de produit attendu.
F = 125°C.

15 Spectre IR (CHCl_3 cm^{-1})

OH	2490
aromatique	1612
Hétérocycle	1603-1581-1542-1504-1490

EXEMPLE 85 : Acide ((4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-(heptafluoropropyl) 1-((3-méthoxyphényl) méthyl) 1H-pyrazol-5-yl) oxy) acétique.

STADE A : ((4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-(heptafluoropropyl) 1-((3-méthoxyphényl) méthyl) 1H-pyrazol-5-yl) oxy) acétate d'éthyle.

25 On agite 16 heures à température ambiante 416 mg de produit obtenu à l'exemple 84 dans 4,1 ml de diméthylformamide en présence de 114 mg de carbonate de potassium et 0,10 ml de bromoacétate d'éthyle. On verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche, évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane-AcOEt 8-2) et obtient 380 mg de produit attendu.

30 STADE B : Acide ((4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-(heptafluoropropyl) 1-((3-méthoxyphényl) méthyl) 1H-pyrazol-5-yl) oxy) acétique.

35 On agite 3 heures au reflux 330 mg de produit obtenu au stade A dans 6,6 ml d'éthanol en présence de 0,55 ml de soude 2N. On évapore le solvant sous pression réduite, reprend dans

10 ml d'eau, filtre, neutralise par addition de 0,55 ml d'acide chlorhydrique 2N, ajoute 20 ml d'eau et extrait à l'acétate d'éthyle. On évapore le solvant sous pression réduite et reprend le résidu dans un mélange éthanol-eau 5 10-5. On abandonne à 4°C pendant 24 heures, essore, rince à l'eau et sèche 48 heures à 80°C sous pression réduite. On obtient 218 mg de produit attendu. F = 110°C.

Spectre IR (CHCl_3 cm^{-1})

C=O 1778-1740

10 Hétérocycle + aromatique 1612-1603-1588-1572-1504-1490

En opérant comme à l'exemple 24 en utilisant au départ, respectivement le composé de l'exemple 59A et le composé de l'exemple 59B, on a préparé les produits suivants.

EXEMPLE 86 : Acide 1-butyl 3-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 5-(méthylthio) 1H-pyrazole 4-carboxylique.

F = 130°C.

Spectre IR (CHCl_3 cm^{-1})

absorption OH/NH

C=O 1696

20 Hétérocycle + aromatique 1504

EXEMPLE 87 : Acide 1-butyl 5-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-(méthylthio) 1H-pyrazole 4-carboxylique.

F = 220°C.

Spectre IR (CHCl_3 cm^{-1})

25 absorption OH/NH

C=O 1656

Hétérocycle + aromatique 1530-1500

EXEMPLE 88 : Acide 1-butyl 5-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1H-pyrazole 4-carboxylique.

30 F = 125°C.

EXEMPLE 89 : Acide 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-(1-méthyléthyl) 1-((4-méthoxy) phényl) méthyl) 1H-pyrazole 5-carboxylique.

STADE A : 3-(1-méthyléthyl) 1-((4-méthoxy) phényl) méthyl) 4-((trifluorométhyl) sulfonyl) oxyl) 1H-pyrazole 5-carboxylate d'éthyle.

On ajoute à température ambiante, 1,31 ml de diisopropyl éthylamine à 2 g du composé préparé à l'exemple 60 dans 20 ml

de dichlorométhane. On refroidit à 0°C, ajoute 1,13 ml d'anhydride trifluorométhylsulfonique et laisse revenir à 20°C pendant 3 heures. On ajoute 20 ml d'eau, extrait au dichlorométhane, sèche, évapore le solvant sous pression
5 réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : dichlorométhane) et recueille 2,8 g de produit attendu.

STADE B : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-(1-méthyléthyl) 1-((4-méthoxy) phényl) méthyl) 1H-pyrazole 5-carboxylate d'éthyle.

10 On mélange 837 mg de produit obtenu au stade A et 12,5 ml de N-méthyl pyrrolidinone puis ajoute 235 mg de chlorure de lithium, 68 mg de triphénylarsine, 57 mg de tris dibenzylidène acétone dipalladium (o) chloroforme et maintient sous agitation pendant 10 minutes. On ajoute 1,10 g de ((1,3-
15 benzodioxol-5-yl) méthyl) tributylétain et chauffe 4 heures à 110°C. On verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution saturée de fluorure de potassium, sèche, évapore les solvants, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH₂Cl₂) et obtient 450 mg de produit
20 attendu.

STADE C : Acide 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-(1-méthyléthyl) 1-((4-méthoxy) phényl) méthyl) 1H-pyrazole 5-carboxylique.

On agite pendant 14 heures à température ambiante 318 mg
25 de produit obtenu au stade B dans 3,2 ml d'éthanol en présence de 0,44 ml de soude 2N. On ajoute 0,10 ml de soude, agite 4 heures à 50°C, évapore les solvants, reprend le résidu dans l'eau, filtre, ajoute 0,55 ml d'acide chlorhydrique 2N, agite 4 heures, filtre et récupère 236 mg de produit
30 brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂-AcOEt 5-5 puis CH₂Cl₂-MeOH 95-5). Après empâtage du résidu dans l'hexane, on récupère 90 mg de produit attendu.

F = 85°C.

Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

35 C=O

1724-1686

Hétérocycle + aromatique

1614-1588-1516-1504-1490

EXEMPLE 90 : Acide 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((4-méthoxy) phényl) méthyl) 3-(1-méthyléthoxy) 1H-pyrazole 5-

carboxylique.

STADE A : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 5-hydroxy 1H-pyrazole 3-carboxylate d'éthyle.

On chauffe à 100°C pendant 1 heure et demie, 3,32 g de 5 céto-ester obtenu comme à l'exemple 53 stade 2 dans 65 ml d'acide acétique glacial en présence de 0,53 ml d'hydrate d'hydrazine. On laisse revenir à température ambiante, évapore le solvant sous pression réduite, empâte le résidu dans l'éthanol, filtre et sèche sous pression réduite. On récupère 10 2,29 g de produit attendu. F = 212°C.

STADE B : 4-((1-benzodioxol-5-yl) méthyl) 5-(((1,1-diméthyléthyl) diméthylsilyl) oxy) 1H-pyrazole 3-carboxylate d'éthyle.

On agite 5 heures à température ambiante 1,66 g de 15 produit obtenu au stade A dans 10 ml de diméthylformamide en présence de 1,17 g d'imidazole et 1,72 g de chlorure de terbutyldiméthylsilane. On verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, sèche, évapore le solvant sous pression réduite, 20 chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane-AcOEt 9-1 puis 8-2) et obtient 2 g de produit attendu. F ≈ 60°C.

STADE C : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-(((1,1-diméthyléthyl) diméthylsilyl) oxy) 1-((4-méthoxyphényle) méthyl) 25 1H-pyrazole 5-carboxylate d'éthyle.

A 171 mg d'hydruure de sodium dans 2 ml de diméthylformamide refroidi à 0°C, on ajoute 1,20 g du produit obtenu au stade B dans 5 ml de diméthylformamide, agite 30 minutes à 0°C, ajoute 0,5 ml de chlorure de 4-méthoxybenzyle et maintient 1 heure et demie sous agitation à 0°C, puis 2 heures à 30 température ambiante. On verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane-AcOEt 9-1) et obtient 0,77 g de produit 35 attendu.

STADE D : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-hydroxy 1-((4-méthoxyphényle) méthyl) 1H-pyrazole 5-carboxylate d'éthyle.

On agite 3 heures à température ambiante 229 mg de

produit obtenu au stade C dans 2 ml de diméthylformamide en présence de 121 mg de carbonate de potassium. On verse dans l'eau, agite 15 minutes, filtre, lave à l'eau, sèche sous pression réduite, empâte dans 10 ml d'éther isopropylique, 5 sèche et obtient 136 mg de produit attendu. $F \approx 150^{\circ}\text{C}$.

Spectre IR (CHCl_3 cm^{-1})

C=O

1715

Hétérocycle + aromatique 1613-1585-1568-1544-1515-1503-1489

STADE E : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((4-méthoxy) 10 phényl) méthyl) 3-(1-méthyléthoxy) 1H-pyrazole 5-carboxylate d'éthyle.

On agite 15 minutes à température ambiante 127 mg de produit obtenu au stade D dans 1 ml de diméthylformamide en présence de 85 mg de carbonate de potassium puis ajoute 36 μl 15 de 2-iodopropane et agite 16 heures à température ambiante. On ajoute 15 μl de 2-iodopropane, agite encore 5 heures puis verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle lave à l'eau salée, sèche, évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice 20 (éluant : cyclohexane-AcOEt 9-1) et obtient 125 mg de produit attendu.

STADE F : Acide 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((4-méthoxy) phényl) méthyl) 3-(1-méthyléthoxy) 1H-pyrazole 5-carboxylique.

25 On agite 16 heures à température ambiante 107 mg du produit obtenu au stade E dans 1 ml d'éthanol en présence de 0,24 ml de soude 2N. On évapore à sec sous pression réduite, reprend dans 2 ml d'eau, filtre, dilue avec 5 ml d'eau, acidifie par addition de 0,24 ml d'acide chlorhydrique 2N, 30 extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, évapore à sec. On reprend le résidu dans 2,4 ml de soude 0,1N et 4,6 ml d'eau, puis acidifie avec 2,2 ml d'acide chlorhydrique 0,1N, agite 15 minutes, essore le précipité, le lave à l'eau, le sèche et le reprend dans l'éther. Après recristallisation 35 dans le cyclohexane et séchage à 60°C sous pression réduite, on obtient 47 mg de produit attendu. $F = 135^{\circ}\text{C}$.

Spectre IR (CHCl_3 cm^{-1})

C=O

1729-1688

Hétérocycle + aromatique 1612-1588-1551-1514-1503-1489

EXEMPLE 91 : Acide 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((4-méthoxy) phényl) méthyl) 3-propoxy 1H-pyrazole 5-carboxylique.

5 **STADE A** : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((4-méthoxy) phényl) méthyl) 3-(1-méthyléthoxy) 1H-pyrazole 5-carboxylate d'éthyle.

On opère comme à l'exemple 90 stade E en utilisant au départ 192 mg de produit obtenu au stade D de l'exemple 90, 2
10 ml de diméthylformamide, 129 mg de carbonate de potassium et 68 µl de 1-iodopropane. On obtient 189 mg de produit attendu.

STADE B : Acide 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((4-méthoxy) phényl) méthyl) 3-propoxy 1H-pyrazole 5-carboxylique.

15 On agite 16 heures à température ambiante 166 mg du produit obtenu au stade A dans 1,7 ml d'éthanol en présence de 0,37 ml de soude 2N puis évapore à sec sous pression réduite, reprend dans 2 ml d'eau, filtre, dilue par 6 ml d'eau, acidifie par addition de 320 µl d'acide chlorhydrique
20 2N, filtre, lave à l'eau, sèche sous pression réduite et obtient après recristallisation dans un mélange éther-cyclohexane 115 mg de produit attendu. F = 145°C.

Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

C=O

1728-1689

25 Hétérocycle + aromatique 1613-1588-1552-1514-1503-1489

En opérant comme au stade B dans l'exemple 91 en utilisant au départ l'ester obtenu au stade D de l'exemple 90, on a obtenu le produit suivant.

EXEMPLE 92 : Acide 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-hydroxy 1-((4-méthoxy) phényl) méthyl) 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F = 255°C.

EXEMPLE 93 : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((3-méthoxy) phényl) méthyl) 3-propoxy 1H-pyrazole 5-carboxylique.

35 **STADE A** : (E) 3-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) 2-propénoate d'éthyle.

On ajoute goutte à goutte 60 ml de triéthylphosphono-

acétate à 11,6 g d'hydruure de sodium dans 100 ml de diméthyl-
éther d'éthylène glycol. On agite 50 minutes puis, en mainte-
nant à la température ambiante, on ajoute 17,37 ml de 6-
chloro pipéronal dans 370 ml de diméthyléther d'éthylène
5 glycol, agite 2 heures et demie, filtre le précipité et
évapore à sec le filtrat et cristallise le résidu dans
l'éthanol. On obtient 46,33 g de produit attendu. F = 121°C.
STADE B : 6-chloro 1,3-benzodioxol 5-propanoate d'éthyle.

On refroidit à 0°C 43,93 g de l'ester obtenu au stade A
10 dans 900 ml de tétrahydrofuranne et 300 ml d'éthanol puis
ajoute 25,61 g de chlorure cuivreux puis en 30 minutes 6,52 g
de borohydruure de sodium. On agite 2 heures à 0°C puis verse
dans 1 litre de solution aqueuse glacée à 3% d'acide chlorhy-
drique. On agite 16 heures à température ambiante, filtre,
15 lave à l'eau, extrait au chlorure de méthylène, sèche, éva-
pore le solvant sous pression réduite, chromatographie le
résidu sur silice (éluant : cyclohexane-AcOEt 8-2) et obtient
25,21 g de produit attendu.

STADE C : 2-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-oxo
20 1,4-butanedioate de diéthyle.

On chauffe 30 minutes à 80°C, 22,88 g du produit obtenu
au stade B dans 230 ml de toluène en présence de 18,96 g
d'éthylate de sodium. On ajoute 18 ml de diéthyloxalate,
agite 1 heure à 80°C, refroidit à 0°C puis verse dans 500 ml
25 de solution aqueuse glacée saturée en chlorure d'ammonium
additionné de 500 ml d'acétate d'éthyle. On laisse revenir à
température ambiante, extrait la phase aqueuse à l'acétate
d'éthyle, lave les phases organiques à l'eau salée, sèche,
évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le
30 résidu sur silice (éluant : cyclohexane-AcOEt 8-2) et
recueille 24,05 g de produit attendu.

STADE D : 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-(2-
cyanoéthyl) 5-hydroxy 1H-pyrazole 3-carboxylate d'éthyle.

On chauffe 7 heures au reflux 10,06 g de produit obtenu
35 au stade C dans 100 ml d'acide acétique glacial en présence
de 2-cyano éthylhydrazine. On laisse revenir à température
ambiante et agite 16 heures. On filtre le précipité, le lave
à l'éthanol, le sèche. Le filtrat est évaporé à sec, chroma-

tographie le résidu sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH 9-1) et reprend le résidu et le précipité séché dans 90 ml d'éthanol au reflux. On filtre, sèche sous pression réduite et récupère 5,49 g de produit attendu. $F = 192^\circ\text{C}$.

5 STADE E : 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-(2-cyanoéthyl) 5-propoxy 1H-pyrazole 3-carboxylate d'éthyle.

On agite pendant 48 heures à température ambiante 563 mg de produit obtenu au stade D, 3 ml de diméthylformamide, 412 mg de carbonate de potassium et 135 μl de 1-bromopropane puis
10 ajoute 100 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche, évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -AcOEt 9-1), cristallise le produit recueilli dans le cyclohexane et
15 obtient 466 mg de produit attendu. $F = 125^\circ\text{C}$.

STADE F : 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((3-méthoxy) phényl) méthyl) 3-propoxy 1H-pyrazole 5-carboxylate d'éthyle.

On refroidit à 0°C 31 mg d'hydrure de sodium dans 1 ml
20 de diméthylformamide, ajoute 447 mg de produit obtenu au stade E dans 2 ml de diméthylformamide, agite 2 heures à 0°C puis 3 heures à température ambiante. A la solution de 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 5-propoxy 1H-pyrazole 3-carboxylate d'éthyle obtenue intermédiairement, on ajoute 186
25 μl de chlorure de 4-méthoxybenzyle, agite 2 heures, ajoute 10 ml de solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH_2Cl_2) et recueille 225 mg de produit attendu.
30 $F = 79^\circ\text{C}$.

STADE G : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((3-méthoxy) phényl) méthyl) 3-propoxy 1H-pyrazole 5-carboxylique.

On agite 16 heures à température ambiante puis 1 heure à
35 80°C , 209 mg du produit obtenu au stade F dans 6 ml d'éthanol et 0,43 ml de soude 2N. On évapore le solvant sous pression réduite, reprend le résidu dans l'eau, filtre, dilue avec 10 ml d'eau, acidifie avec 0,7 ml d'acide chlorhydrique 2N,

filtre, lave à l'eau, sèche sous pression réduite et obtient 183 mg de produit attendu. F = 158°C.

Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

C=O 1688

5 Hétérocycle + aromatique 1612-1585-1550-1517-1501

En opérant comme au stade B dans l'exemple 93 en utilisant les composés appropriés, on a préparé les produits suivants.

EXEMPLE 94 : Acide 3-butoxy 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((3-méthoxy) phényl) méthyl) 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F = 152°C.

Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

C=O 1732-1691 (F)

15 Hétérocycle + aromatique 1612-1603-1587-1555-1517-1504-1480

EXEMPLE 95 : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((3-méthoxy) phényl) méthyl) 3-(2-méthylpropoxy) 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F = 150°C.

20 Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

C=O 1734 (m)-1691 (F)

Hétérocycle + aromatique 1612-1603-1587-1555-1518-1504-1491-1480

EXEMPLE 96 : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((3-méthoxy) phényl) méthyl) 3-((méthylthio) méthoxy) 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F = 130°C.

Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

C=O 1682

30 Hétérocycle + aromatique 1606-1598-1582-1540-1500

EXEMPLE 97 : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-((2-hydroxyéthoxy) 1-((3-méthoxyphényl) méthyl) 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F = 145°C.

35 Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

C=O 1715

Hétérocycle + aromatique 1608-1542-1506-1486

EXEMPLE 98 : Acide 1-((2-(carboxyméthoxy) 4-méthoxyphényl)

méthyl) 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-phényl) 1H-pyrazole 5-carboxylique.

STADE A : 5-phényl 1H-pyrazole 3-carboxylate d'éthyle.

On chauffe 4 heures au reflux 10 g de benzoylpyruvate 5 d'éthyle dans 100 ml d'éthanol en présence de 2,2 ml d'hydrate d'hydrazine. On évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie sur silice (éluant : cyclohexane-AcOEt 8-2) et obtient 8,61 g de produit attendu. F = 140°C.

STADE B : 4-bromo 5-phényl 1H-pyrazole 3-carboxylate 10 d'éthyle.

A 2,16 g de produit obtenu au stade A dans 100 ml de dichlorométhane, on ajoute 1,98 g de N-bromosuccinimide en solution dans 75 ml de dichlorométhane et agite 3 heures à température ambiante. On verse dans l'eau, extrait au dichlorométhane, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant sous pression réduite et obtient après recristallisation dans 15 l'acétate d'éthyle 2,03 g de produit attendu.

STADE C : 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 5-phényl 1H-pyrazole 3-carboxylate d'éthyle.

20 On agite 5 minutes à température ambiante 5 g de produit obtenu au stade B dans 50 ml de diméthylformamide avec 517 mg de tris (dibenzylidène acétone) dipalladium et 1,224 g de triphénylarsine. On ajoute 9,34 g de réactif tributylétain préparé comme indiqué ci-dessous puis chauffe à 80°C pendant 25 72 heures. On dilue avec de l'acétate d'éthyle, verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche, évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane-AcOEt 7-3) et obtient 806 mg de produit attendu. F = 200°C.

30 Préparation du ((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) tributylétain utilisé au départ du stade C.

On chauffe 3 heures au reflux 5 g de chlorure de 6-chloropipéronyle dans 50 ml de toluène avec 14,7 ml d'hexabutyl-distannane et 554 mg de tétrakis (triphénylphosphine) 35 palladium. On évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane) et obtient 8,12 g de produit attendu.

STADE D : 1-((2-(carboxyméthoxy) 4-méthoxyphényl) méthyl) 4-

((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-phényl) 1H-pyrazole 5-carboxylate d'éthyle (isomère A) et 1-((2-(carboxyméthoxy) 4-méthoxyphényl) méthyl) 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 5-phényl) 1H-pyrazole 3-carboxylate 5 d'éthyle (isomère B).

On agite 16 heures à température ambiante 240 mg de produit obtenu au stade C dans 2,4 ml de diméthylformamide en présence de 66 mg de carbonate de potassium et 320 mg de [(2-chlorométhyl) 5-méthoxyphénoxy] acétate d'éthyle préparé
10 comme indiqué ci-dessous. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche, évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane-CH₂Cl₂-AcOEt 6-2-2) et obtient 90 mg de produit attendu sous forme
15 d'isomère A (F = 145°C) et 80 mg sous forme d'isomère B (résine).

Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

Isomère A (composé 3-phényl 5-carboxylate d'éthyle)

C=O 1757-1717

20 Hétérocycle + aromatique 1616-1592-1525-1509-1505-1481

Isomère B (composé 5-phényl 3-carboxylate d'éthyle)

C=O 1757-1718

Hétérocycle + aromatique 1616-1592-1525-1509-1505-1481

Préparation du [(2-chlorométhyl) 5-méthoxyphénoxy] acétate
25 d'éthyle utilisé au départ du stade D.

On refroidit à 0°/+5°C 1 g de ((2-hydroxyméthyl) 5-méthoxyphénoxy) acétate d'éthyle dans 50 ml d'éther éthylique et ajoute 1 ml d'acide chlorhydrique. Après 16 heures d'agitation à température ambiante, on verse dans l'eau,
30 extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, sèche, évapore à sec et obtient 1 g de produit attendu. F = 75°C.

STADE E : Acide 1-((2-(carboxyméthoxy) 4-méthoxyphényl) méthyl) 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-phényl)
35 1H-pyrazole 5-carboxylique.

On agite 6 heures à 60°C 87 mg de produit sous forme d'isomère A obtenu comme au stade D dans 5 ml d'éthanol avec 0,28 ml de soude 2N. On évapore à sec, reprend dans l'eau,

filtre, neutralise par addition d'acide chlorhydrique 2N, essore, sèche et obtient 70 mg de produit attendu. F = 230°C.

Spectre IR (CHCl_3 cm^{-1})

C=O 1749-1680

5 Hétérocycle + aromatique 1616-1592-1506

EXEMPLE 99 : Acide 1-((2-(carboxyméthoxy) 4-méthoxyphényle)méthyle) 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yle)méthyle) 5-phényl) 1H-pyrazole 3-carboxylique.

En opérant comme au stade E de l'exemple 98 en utilisant
10 au départ 73 mg de produit sous forme d'isomère B obtenu au stade D de l'exemple 98 et 0,24 ml de soude, on a obtenu 51 mg de produit attendu. F \approx 100°C.

Spectre IR (CHCl_3 cm^{-1})

C=O 1718 (complexe)

15 Hétérocycle + aromatique 1616-1588-1508

EXEMPLE 100 : Acide 4-((1,3-benzodioxol-5-yle)oxy) 1-((4-méthoxyphényle)méthyle) 3-propoxy 1H-pyrazole 5-carboxylique.

STADE A : 2-((1,3-benzodioxol-5-yle)oxy) acétate d'éthyle.

On ajoute lentement 5,04 ml de bromoacétate d'éthyle à
20 5,23 g de 3,4-méthylènedioxyphénol et 6,29 g de carbonate de potassium dans 52 ml de diméthylformamide. On agite 16 heures à température ambiante, extrait à l'acétate d'éthyle, filtre, lave la phase organique à l'eau, sèche, évapore les solvants et obtient après recristallisation dans l'éther 6,16 g de
25 produit attendu. F = 51,5°C.

STADE B : 2-((1,3-benzodioxol-5-yle)oxy) 3-oxo 1,4-butane-dioate de diéthyle.

On ajoute 1,4 g de l'ester obtenu au stade A à 852 mg d'éthylate de sodium dans 12,5 ml d'éther. On chauffe au
30 reflux pendant 20 minutes, ajoute 1,7 ml de diéthyloxalate et agite 2 heures au reflux. On refroidit à 0°C, hydrolyse par addition d'acide chlorhydrique 0,1N, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique à l'eau, la sèche, évapore les solvants sous pression réduite, chromatographie le résidu
35 sur silice (éluant : $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ 2-98) et obtient 1,85 g de produit attendu.

STADE C : 4-((1,3-benzodioxol-5-yle)oxy) 5-hydroxy 1H-pyrazole 3-carboxylate d'éthyle.

On chauffe 15 heures à 80°C 1,5 g de produit obtenu au stade B dans 30 ml d'acide acétique glacial en présence de 0,3 ml d'hydrate d'hydrazine. On évapore à sec sous pression réduite, reprend le résidu dans 10 ml d'éther, sèche, 5 chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂-MeOH 90-10) et obtient 0,6 g de produit attendu.

STADE D : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) oxy) 5-propoxy 1H-pyrazole 3-carboxylate d'éthyle.

On ajoute 0,18 g de carbonate de potassium à 0,35 g de 10 produit obtenu au stade C dans 5,5 ml de diméthylformamide. On ajoute alors à température ambiante 0,118 ml de bromopropane puis 0,195 g d'iodure de sodium et maintient 15 heures sous agitation à température ambiante. On verse dans 50 ml d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau 15 salée, sèche, évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH₂Cl₂-AcOEt 95-5) et récupère 200 mg de produit attendu.

STADE E : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) oxy) 1-((4-méthoxyphényl) méthyl) 3-propoxy 1H-pyrazole 5-carboxylate d'éthyle.

20 On refroidit à 0°C 35 mg d'hydruure de sodium dans 1 ml de diméthylformamide et ajoute 0,2 g de produit obtenu au stade D en solution dans 2 ml de diméthylformamide. On agite 15 minutes, laisse revenir à température ambiante, ajoute 0,12 ml de chlorure de 4-méthoxybenzyle et maintient sous 25 agitation à température ambiante pendant 15 heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche, évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane-AcOEt 90-10) et obtient 175 mg de 30 produit attendu.

STADE F : Acide 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) oxy) 1-((4-méthoxyphényl) méthyl) 3-propoxy 1H-pyrazole 5-carboxylique.

On agite 1 heure à 40°C 160 mg de produit obtenu au stade E dans 16 ml d'éthanol en présence de 0,264 ml de soude 35 2N. On évapore le solvant sous pression réduite, reprend le résidu dans 5 ml d'eau, filtre, ajoute 0,27 ml d'acide chlorhydrique 2N, agite 1 heure, essore le précipité, le lave à l'eau, le sèche à 40°C pendant 48 heures et récupère 120 mg

de produit attendu. F = 174°C.

Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

C=O

1694

Hétérocycle + aromatique 1613-1585-1502-1513-1498-1490-1480

5 **EXEMPLE 101** : Acide 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) oxy) 1-((3-méthoxyphényl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

STADE A : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) oxy) 5-(((trifluorométhyl) sulfonyl) oxy) 1H-pyrazole 3-carboxylate d'éthyle.

On ajoute à température ambiante 0,785 ml de diiso-
10 propyléthylamine à 1,2 g de produit obtenu au stade C de l'exemple 101 dans 12 ml de dichlorométhane. On refroidit à 0°C puis ajoute 0,74 ml d'anhydride trifluorométhane-sulfonique, agite 1 heure en laissant revenir à température ambiante, verse dans l'eau, extrait au dichlorométhane,
15 filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH₂Cl₂) et obtient 1,2 g de produit attendu.

STADE B : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) oxy) 1-((3-méthoxyphényl) méthyl) 3-(((trifluorométhyl) sulfonyl) oxy) 1H-pyrazole 5-
20 carboxylate d'éthyle.

A 1,2 g de produit obtenu au stade A dans 18 ml de diméthylformamide, on ajoute successivement 0,428 g de carbonate de potassium puis 0,45 ml de chlorure de 4-méthoxybenzyle et enfin 0,47 g d'iodure de sodium. On agite 15
25 heures à température ambiante, ajoute 0,45 ml de chlorure de 4-méthoxybenzyle et agite 1 heure à 50°C. On verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau salée, sèche, évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : cyclohexane-AcOEt
30 85-15) et obtient 1,35 g de produit attendu.

STADE C : 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) oxy) 1-((3-méthoxyphényl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylate d'éthyle.

A 0,5 g de produit obtenu au stade B dans 7,5 ml de toluène, on ajoute 0,22 g d'acide phénylboronique puis 0,190
35 g de carbonate de potassium. On agite 15 minutes à température ambiante, ajoute 32 mg de tétrakis (triphénylphosphine) palladium, agite 5 heures à 90°C, ajoute de nouveau 0,11 g d'acide phénylboronique, 0,095 g de carbonate de potassium et

16 mg de catalyseur palladié et poursuit l'agitation 10 heures à 90°C. On filtre, verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur 5 silice (éluant : CH₂Cl₂) et obtient 278 mg de produit attendu.

STADE D : Acide 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) oxy) 1-((3-méthoxyphényl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

On agite 1 heure à 50°C puis 1 heure à 100°C 265 mg de 10 produit obtenu au stade C dans 2,6 ml d'éthanol en présence de 0,36 ml de soude 2N. On évapore le solvant sous pression réduite, reprend le résidu dans 5 ml d'eau, filtre, ajoute 0,36 ml d'acide chlorhydrique 2N, agite 1 heure, essore le précipité, le lave à l'eau, le sèche à 40°C pendant 48 heures 15 et récupère 210 mg de produit attendu. F = 172°C.

Spectre IR (CHCl₃ cm⁻¹)

C=O

1682

Hétérocycle + aromatique

1637-1627-1600-1580-1528-1502-
1493-1485

20 EXEMPLE 102 : Acide 1-butyl 5-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthylyl) 3-((6-éthoxy 6-oxohexyl) thio) 1H-pyrazole 4-carboxylique.

STADE A : 1-butyl 5-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-(méthylsulfinyl) 1H-pyrazole 4-carboxylate d'éthyle.

25 On dissout 250 mg de l'ester éthylique obtenu à partir du produit de l'exemple 87 dans 5 ml de dichlorométhane, refroidit à 0°C et ajoute 180 mg d'acide métachloroperbenzoïque en solution dans 8 ml de dichlorométhane et agite 45 minutes. On lave le milieu réactionnel avec une solution de 30 bicarbonate de sodium, extrait au dichlorométhane, lave à l'eau la phase organique, la sèche et évapore le solvant sous pression réduite. On obtient le produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane-méthanol 97,5-2,5). On obtient 178 mg de produit attendu. F = 82°C.

35 STADE B : 1-butyl 5-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-mercapto 1H-pyrazole 4-carboxylate d'éthyle.

On dissout 169,3 mg de produit obtenu au stade A dans 20 ml de dichlorométhane et ajoute 0,11 ml d'anhydride trifluo-

roacétique. On agite pendant 15 minutes, évapore le solvant sous pression réduite, reprend le résidu dans 2 ml de méthanol et 0,55 ml de triéthylamine et agite de nouveau 15 minutes à température ambiante, extrait au dichlorométhane, 5 lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, sèche et évapore le solvant sous pression réduite et récupère 125 mg de produit attendu.

STADE C : 1-butyl 5-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-((6-éthoxy 6-oxohexyl) thio) 1H-pyrazole 4-carboxylate 10 d'éthyle.

On ajoute 14,4 mg d'hydruure de sodium dans une solution comprenant 125 mg de produit obtenu comme au stade B dans 2 ml de diméthylformamide. On agite 15 minutes et ajoute ensuite 0,056 ml d'éthyl-6-bromo hexanoate et agite 5 heures 15 à température ambiante. On ajoute 4 ml d'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. Après chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂-AcOEt 95-5), on obtient 82,6 mg de produit attendu.

20 $rf = 0,50$ (CH₂Cl₂-AcOEt 95-5).

STADE D : Acide 1-butyl 5-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-((6-éthoxy 6-oxohexyl) thio) 1H-pyrazole 4-carboxylique.

On mélange 72,4 mg de produit obtenu au stade C dans 25 0,26 ml de soude 2N et 2 ml d'éthanol. On agite 3 heures au reflux, évapore les solvants organiques sous pression réduite, ajoute 4 ml d'eau, acidifie la solution à l'aide de 0,26 ml d'acide chlorhydrique 2N, essore le précipité formé, le lave à l'eau, le sèche à 40°C sous pression réduite et 30 récupère 49,2 mg de produit attendu. $F = 140^{\circ}C$.

En opérant comme dans les exemples précédents à partir des composés appropriés, on a préparé les produits des exemples suivants :

EXEMPLE 103 : Acide 1-butyl 5-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-((4-méthoxyphényl) méthyl) thio) 1H-pyrazole 4-carboxylique.

35

$F = 180,9^{\circ}C$.

EXEMPLE 104 : Acide 1-((2-(carboxyméthyl) phényl) méthyl) 4-

((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F \approx 160°C.

EXEMPLE 105 : Acide 1-((2-(2-carboxyéthényl) 5-méthoxyphényl) méthyl) 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F > 240°C.

EXEMPLE 106 : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((1,3-dioxolan-2-yl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F = 85°C.

EXEMPLE 107 : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-phényl 1-((3-(1H-tétrazol-5-yl) phényl) méthyl) 1H-pyrazole 5-carboxylique.

15 F = 206°C.

EXEMPLE 108 : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-(3-méthylbutyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F = 160°C.

20 **EXEMPLE 109** : Acide 1-((1-adamantyl) méthyl) 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F = 120°C.

EXEMPLE 110 : Acide 1-((6-carboxy 1,3-benzodioxan-8-yl) méthyl) 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F = 160°C.

EXEMPLE 111 : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-(2-éthylbutyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

30 F \approx 65°C.

EXEMPLE 112 : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((4-chlorophényl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F = 245°C.

35 **EXEMPLE 113** : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((3-chlorophényl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F = 202°C.

EXEMPLE 114 : Acide 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((2-chlorophényl) méthyl) 3-phényl 1H-pyrazole 5-carboxylique.

F = 242°C.

5 EXEMPLE 115 : de composition pharmaceutique.

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 42 50 mg

Excipient pour un comprimé terminé à 200 mg

10 (détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

RESULTATS PHARMACOLOGIQUES

15 ETUDE DE L'ACTIVITE SUR RECEPTEUR B DE L'ENDOTHELINE

On effectue une préparation membranaire à partir de cortex postérieur plus cervelet de rat. Le tissu est broyé au POLYTRON dans un tampon Tris 50 mM pH = 7,4.

Après 30 minutes à 25°C (B.M.) l'homogénat est
20 centrifugé à 30000 g pendant 15 minutes (2 centrifugations avec reprise intermédiaire dans le tampon Tris pH. 7,4).

Les culots sont remis en suspension dans un tampon d'incubation (Tris 25 mM, pepstatine A 5 microg/ml, aprotinine 3 microg/ml, PMSF 0,1 mM, EDTA 3mM, EGTA 1mM pH 7,4).

25 On répartit des aliquotes de 2 ml dans des tubes à hémolyse et ajoute de la 125I Endothéline (environ 50000 dpm/tube) et le produit à étudier. (Le produit est d'abord testé à $3 \cdot 10^{-5}$ M en triple). Lorsque le produit testé déplace de plus de 50 % la radioactivité liée spécifiquement au
30 récepteur, il est testé à nouveau selon une gamme de 7 concentrations afin de déterminer la concentration qui inhibe de 50 % la radioactivité liée spécifiquement au récepteur. On détermine ainsi la concentration inhibitrice 50 %.

La liaison non spécifique est déterminée par addition
35 d'endorhélène à 10^{-6} M (en triple). On incube à 25°C pendant 60 minutes, remet au bain-marie à 0°C, pendant 5 minutes, filtre sous pression réduite, rince au tampon Tris 7,4 et compte la radioactivité en présence du scintillant Triton.

Le résultat est exprimé directement en concentration inhibitrice 50 % (CI₅₀), c'est-à-dire en concentration de produit étudié exprimée en nM, nécessaire pour déplacer 50 % de la radioactivité spécifique fixée sur le récepteur étudié.

5 Résultat :

Les CI₅₀ trouvées pour les produits d'exemples sont données dans le tableau I ci-après, en nanomoles.

Résultats :

10

TABLEAU I

Produit de l'exemple	Récepteur B de l'endothéline CI ₅₀ en nanomoles
42	47
85	45,9
95	34,3
98	4

15

ETUDE DE L'ACTIVITE SUR RECEPTEUR A DE L'ENDOTHELINE

20

On effectue une préparation membranaire à partir de coeur (ventricules) de rat. Le tissu est broyé au POLYTRON dans un tampon Tris 50 mM pH = 7,4.

Après 30 minutes à 25°C (B.M.) l'homogénat est centrifugé à 30000 g pendant 15 minutes (2 centrifugations avec reprise intermédiaire dans le tampon Tris pH. 7,4).

Les culots sont remis en suspension dans un tampon d'incubation (Tris 25mM, peripstatine A 5 microg/ml, aproline 3 microg/ml, PMSF 0,1 mM, EDTA 3mM, EGTA 1mM pH 7,4).

On répartit des aliquotes de 2 ml dans des tubes à hémolyse et ajoute de la ¹²⁵I Endothéline (environ 50000 dpm/tube) et le produit à étudier. (Le produit est d'abord testé à $3 \cdot 10^{-5}$ M en triple). Lorsque le produit testé déplace de plus de 50 % la radioactivité liée spécifiquement au récepteur, il est testé à nouveau selon une gamme de 7 concentrations afin de déterminer la concentration qui inhibe de 50 % la radioactivité liée spécifiquement au récepteur. On

30

35

détermine ainsi la concentration inhibitrice 50 %.

La liaison non spécifique est déterminée par addition d'endothéline à 10^{-6} M (en triple). On incube à 25°C pendant 60 minutes, remet au bain-marie à 0°C, pendant 5 minutes, 5 filtre sous pression réduite, rince au tampon Tris 7,4 et compte la radioactivité en présence du scintillant Triton.

Le résultat est exprimé directement en concentration inhibitrice 50 % (CI₅₀), c'est-à-dire en concentration de produit étudié exprimée en nM, nécessaire pour déplacer 50 % 10 de la radioactivité spécifique fixée sur le récepteur étudié.

Résultat :

Les CI₅₀ trouvées pour les produits d'exemples sont données dans le tableau II ci-après, en nanomoles.

Résultats :

15

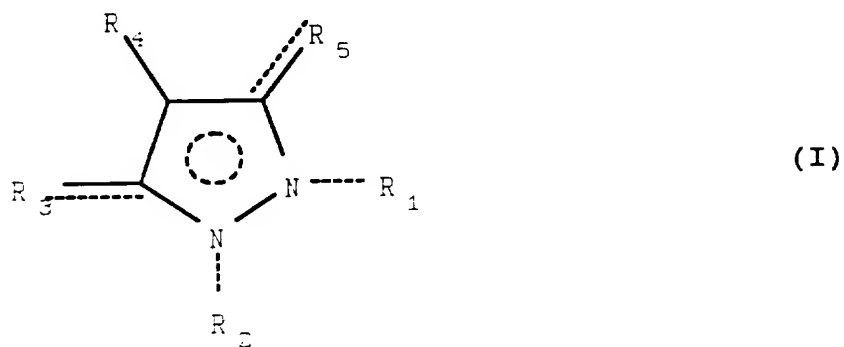
TABLEAU II

Produit des exemples	Récepteur A de l'endothéline CI ₅₀ en nanomoles
11	419
26	112
42	32
74	79
85	80
87	68

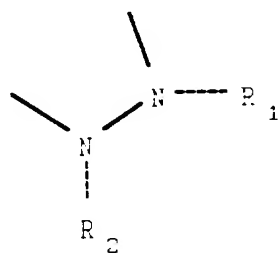
20

REVENDICATIONS

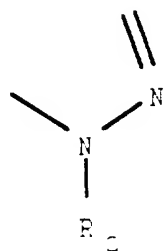
1) Produits de formule (I) :



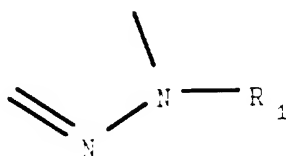
dans laquelle :



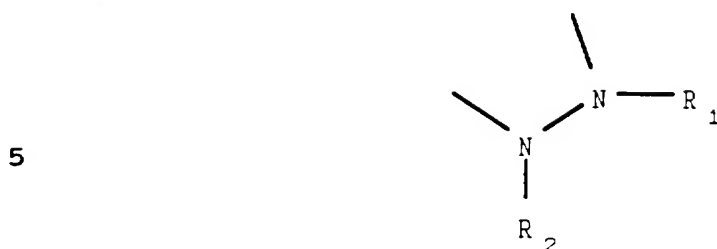
représente soit :



soit :



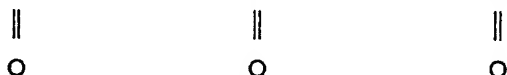
soit :



- et R_1 et R_2 , identiques ou différents, sont choisis parmi
 10 l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle, aryle, arylalkyle
 et alkylaryle, éventuellement substitués,
 R_3 , R_4 et R_5 sont choisis parmi le radical céto et les radi-
 caux $-(CH_2)_n-R_6$, $-CH=CH-(CH_2)_n-R_6$ ou $-C\equiv C-(CH_2)_n-R_6$ dans
 lesquels n représente un entier de 0 à 4 et R_6 représente :
 15 i) le radical hydroxyle libre, salifié, estérifié ou éthéri-
 fié, alcoxy et aryloxy éventuellement substitués, alkylthio,
 arylthio, arylalkylthio, carboxy libre, estérifié, salifié ou
 amidifié, cyano, alkyle, aryle, arylalkyle, alkylaryle éven-
 tuellement substitués, amino, mono- ou dialkylamino dont le
 20 ou les radicaux alkyle sont éventuellement substitués, acyl-
 amino,
 ii) le radical $-NH-C(=O)-NH-SO_2-W$, $-(NH)_m-SO_2-W$ dans lequel m

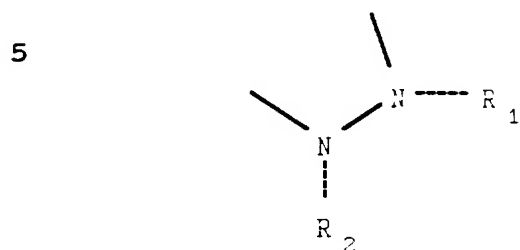


- 25 représente les valeurs 0 ou 1, W représente $-R_7$, $-NH-R_7$,
 $-NH-C(=O)-NH-R_7$, $NH-C(=O)-R_7$, $-NH-C(=O)-R_8$ et R_7 représente un atome



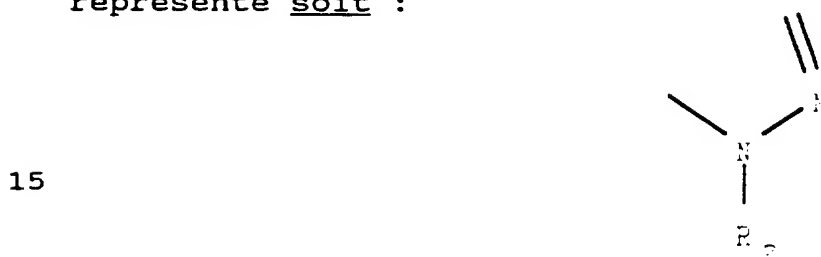
- d'hydrogène ou un radical alkyle ou aryle éventuellement
 30 substitués et R_8 est choisi parmi les valeurs de R_7 à
 l'exception de l'atome d'hydrogène, les atomes de soufre
 étant éventuellement oxydés en sulfoxyde ou sulfone, ou bien
 l'un de R_3 , R_4 et R_5 représente un atome d'hydrogène,
 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes
 35 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-
 isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides
 minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organi-
 ques desdits produits de formule (I).

2) Produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, dans laquelle :



10

représente soit :

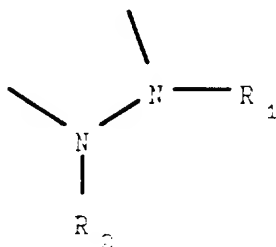


soit :



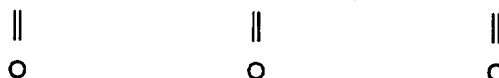
soit :

25



30 et R_1 et R_2 , identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle, aryle, arylalkyle et alkylaryle, ces radicaux étant éventuellement substitués et tels que le radical aryle y représente un radical phényle, pyridyle ou tétrazolyle, R_3 , R_4 et R_5 , identiques ou diffé-
35 rents, sont choisis parmi le radical céto, le radical hydroxyle libre, salifié, estérifié ou éthérifié, alcoxy et aryloxy éventuellement substitué, alkylthio, arylthio, aryl-alkylthio, carboxy libre, estérifié, salifié ou amidifié,

alkyle, aryle, arylalkyle, alkylaryle éventuellement substitués, amino, mono- ou dialkylamino dont le ou les radicaux alkyle sont éventuellement substitués, acylamino et le radical $-(NH)_m-SO_2-W$ dans lequel m représente les valeurs 0 ou 1, 5 W représente $-NH-R_7$, $-NH-C(=O)-NH-R_7$, $NH-C(=O)-R_7$, $-NH-C(=O)-R_8$ ou une



simple liaison avec R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aryle éventuellement substitués et R_8 est 10 choisi parmi les valeurs de R_7 à l'exception de l'atome d'hydrogène, les atomes de soufre étant éventuellement oxydés en sulfoxyde ou sulfone, ou bien l'un de R_3 , R_4 et R_5 représente un atome d'hydrogène,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes 15 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

3) Les produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 et 2, dans laquelle le ou les substituants que 20 peuvent porter les radicaux alkyle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle, alkylaryle, alcoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio, arylalkylthio, sont choisis parmi :

- i) les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle libre, 25 salifié, estérifié ou étherifié, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, carbamoyl éventuellement substitué, acyle, acyloxy, cyano, nitro, amino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles identiques ou différents, le radical méthylène dioxo,
- 30 ii) les radicaux alkyle, cycloalkyle, alcoxy et alkylthio eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle libre, salifié ou étherifié et carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,
- 35 iii) les radicaux aryle et arylthio eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alkyle, alcoxy, trifluorométhyle, carboxy libre, salifié ou estérifié et

tétrazolyle, les atomes de soufre étant éventuellement oxydés en sulfoxyde ou sulfone, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

4) Les produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 3, dans laquelle le ou les substituants que peuvent porter les radicaux alkyle, aryle, arylalkyle, alkyl-
10 aryle, alcoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio, arylalkylthio, sont choisis parmi :

i) les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle libre, salifié ou étherifié, carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, le radical méthylène dioxo, le radical nitro,

15 ii) les radicaux alkyle, alcoxy et alkylthio eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle libre, salifié, estérifié ou étherifié et carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, lesdits produits de formule (I) étant
20 sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

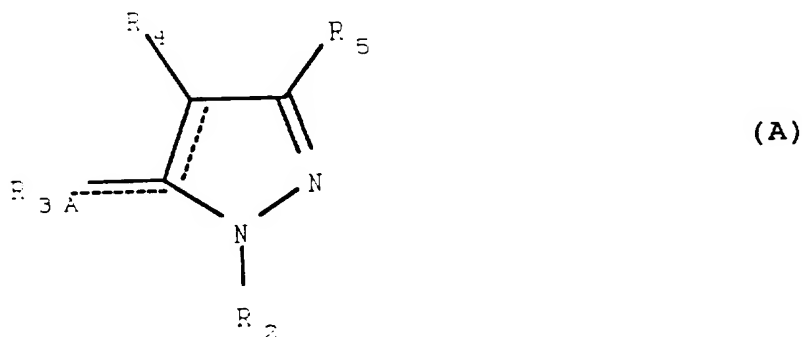
5) Les produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 4, dans laquelle R_1 et R_2 sont choisis parmi
25 l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle, cycloalkyle, phényle et benzyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle libre, salifié, estérifié ou étherifié,
30 carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, les radicaux dioxolannyl, adamantyle, benzodioxolannyle, tétrazolyle, méthylène dioxo, cycloalkyle, naphtyle et les radicaux isoxazole, alkyle, alkényle et alcoxy, ces derniers étant eux-mêmes éventuellement substitués par un radical hydroxyle
35 libre, salifié, estérifié ou étherifié ou un radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,

R_3 représente un atome d'hydrogène, les radicaux céto ; hydroxyle libre, salifié, estérifié ou étherifié ; carboxy

- libre, salifié, estérifié ou amidifié ; alcoxy éventuellement substitué par un radical hydroxyle libre, salifié, estérifié ou étherifié ou un radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ; amino ; mono ou dialkylamino ; acylamino ;
- 5 phénylsulfonamide ; alkylsulfonamide, alkylphénylsulfonamide, phénylthiourée, alkylthio et benzylthio, ces deux derniers étant éventuellement substitués par un radical hydroxyle libre, salifié, estérifié ou étherifié ou par un radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,
- 10 R_5 représente :
- i) un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène de préférence fluor,
 - ii) alkylthio,
- 15 iii) les radicaux phényle, tétrazolyne, benzyle, benzyldène, phénylthio et benzylthio, éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle libre, salifié ou étherifié, nitro, méthylène dioxo, carboxy libre, salifié ou estérifié, et alcoxy
- 20 éventuellement substitué par un radical hydroxyle libre, salifié ou étherifié ou un radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié,
- iiii) un radical céto, hydroxyle libre, salifié ou étherifié et alcoxy éventuellement substitué par un radical hydroxyle
- 25 libre, salifié ou étherifié, par un radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ou par un radical alkylthio,
- R_4 représente un atome d'hydrogène ou l'une des valeurs indiquées pour R_5 à l'exception des radicaux alkyle et céto, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes
- 30 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- 6) Les produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 5, dans laquelle R_4 représente un atome
- 35 d'hydrogène ou un radical carboxy libre, salifié ou estérifié, hydroxyle libre, salifié ou estérifié, benzyle ou benzyldène éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux

choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux méthylène dioxo, hydroxyle libre, salifié ou éthérifié et alcoxy éventuellement substitué par un radical hydroxyle libre, salifié ou éthérifié ou un radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

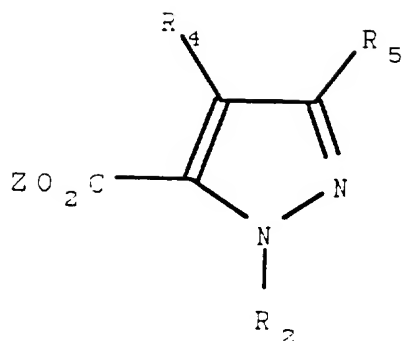
7) Les produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 6, répondant aux produits de formules (A), (B₁), (B₂), (B₃), (C₁) et (C₂) :



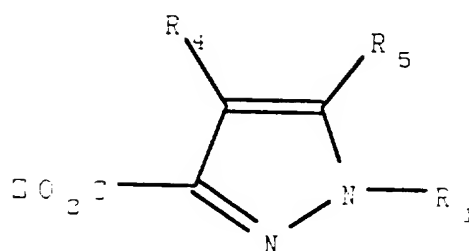
dans laquelle R_{3A} représente un radical céto ; hydroxyle libre, salifié ou estérifié ; alcoxy éventuellement substitué par un radical hydroxyle libre, salifié ou éthérifié ou un radical carboxy libre, salifié, estérifié ou amidifié ; amino ; mono- ou dialkylamino ; acylamino ; phénylsulfonamide ou alkylphénylsulfonamide, et R₂, R₄ et R₅ ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications 1 à 3,

134

5

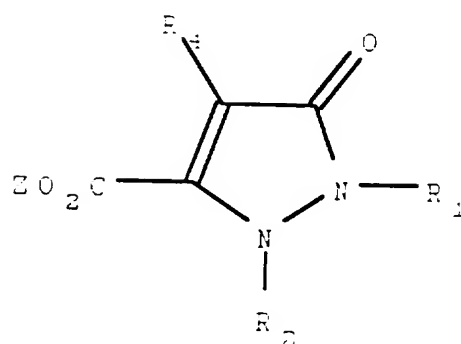
(B₁)

10

(B₂)

15

20

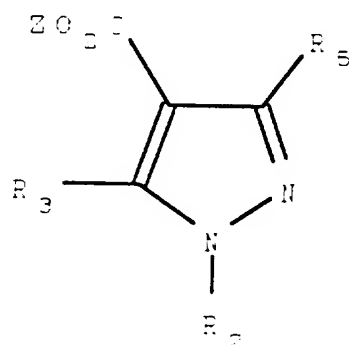
(B₃)

25

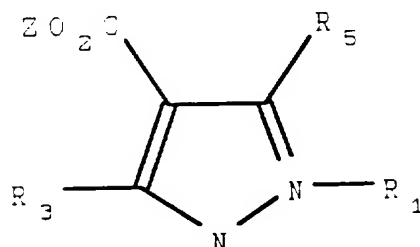
dans lesquelles R₁, R₂, R₄ et R₅ ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications 1 à 3, et Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

30

35

(C₁)

5

(C₂)

dans lesquelles R₁, R₂, R₃ et R₅ ont les significations indiquées ci-dessus, et Z représente un atome d'hydrogène ou

10 un radical alkyle,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréo-

isomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organi-

15 ques desdits produits de formule (I).

8) Les produits :

- acide 2-((4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl)-1-((3-méthoxyphényl) méthyl)-3-(trifluorométhyl) 1H-pyrazol-5-yl) oxy) acétique,

20 - 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl)-1-((4-méthoxyphényl) méthyl)-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-5-ol,

- 4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl)-1-((3-méthoxyphényl) méthyl)-3-(pentafluoroéthyl)-1H-pyrazol-5-ol,

- N-(4-((benzodioxol-5-yl) méthyl)-1-((3-méthoxyphényl)

25 méthyl)-3-(phényl)-1H-imidazol-5-yl)-4-méthyl-benzènesulfonamide,

- acide 2-((4-((1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl)-5-hydroxy 3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazol-1-yl) méthyl)-3-méthoxy phénoxy-acétique,

30 - acide 3-butyl 4-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 1-((3-méthoxyphényl) méthyl) 1H-pyrazole 5-carboxylique,

- Acide 1-butyl 5-((6-chloro 1,3-benzodioxol-5-yl) méthyl) 3-((6-éthoxy 6-oxohexyl) thio) 1H-pyrazole 5-carboxylique.

9) Procédé de préparation des produits de formule (I) telle

35 que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que,

soit l'on fait réagir un produit de formule (II_G) :



5

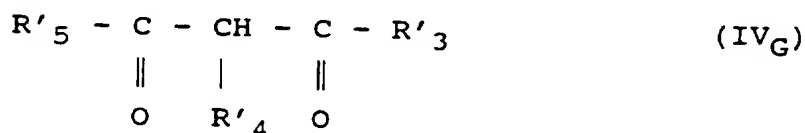
dans laquelle R'₃ et R'₅ ont les significations indiquées à la revendication 1 pour R₃ et R₅ à l'exception du radical céto dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, avec un produit de formule (III) :

10



dans laquelle R'₄ a la signification indiquée à la revendication 1, pour R₄ dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées à l'exception de la valeur hydroxy libre, étherifié ou estérifié, et X représente un atome d'halogène pour obtenir un produit de formule (IV_G) :

20



dans laquelle R'₃, R'₄ et R'₅ ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on traite avec un dérivé d'hydrazine de formule (V) :

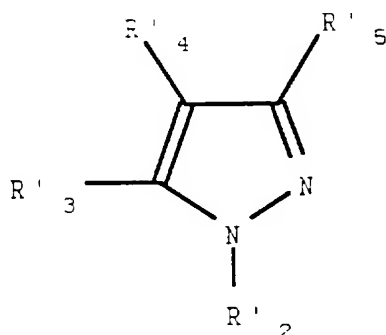
25



ou avec un sel de ce dérivé d'hydrazine, dans laquelle R'₂ a la signification indiquée à la revendication 1, pour R₂ dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, pour obtenir un produit de formule (I_{G1}) :

35

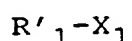
5



(IG1)

10 dans laquelle R'_2 , R'_3 , R'_4 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (IG1) que lorsque R'_5 représente un radical hydroxyle, l'on peut faire réagir avec un produit de formule (XX) :

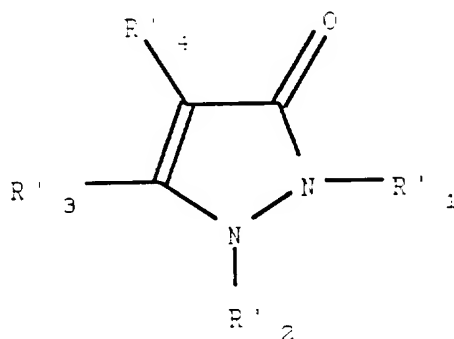
15



(XX)

dans laquelle X_1 représente un groupement réactif et R'_1 a la signification indiquée ci-dessus pour R_1 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées
20 pour obtenir un produit de formule (IG2) :

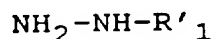
25



(IG2)

30 dans laquelle R'_1 , R'_2 , R'_3 et R'_4 ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (IVG) que lorsque R'_3 représente un radical carboxy libre ou estérifié, l'on peut faire réagir avec un dérivé d'hydrazine de formule (V') :

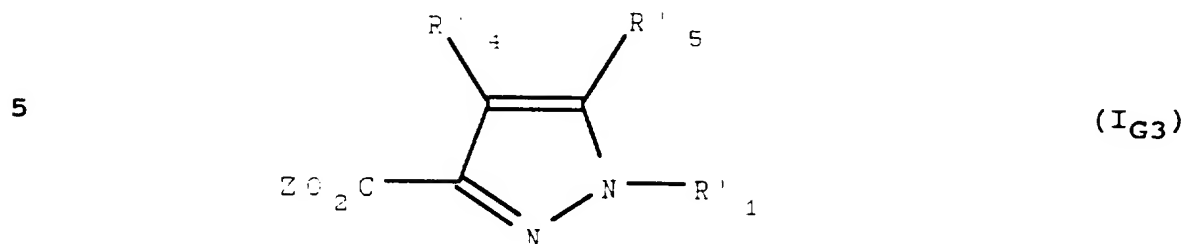
35



(V')

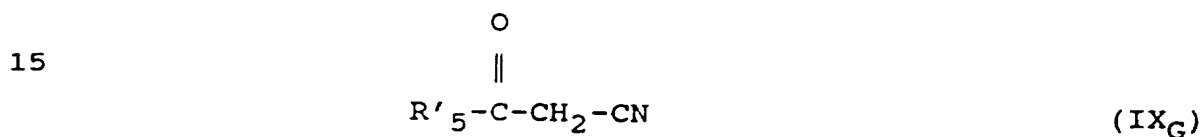
dans laquelle R'_1 a la signification indiquée ci-dessus pour

obtenir le produit de formule (I_{G3}) :

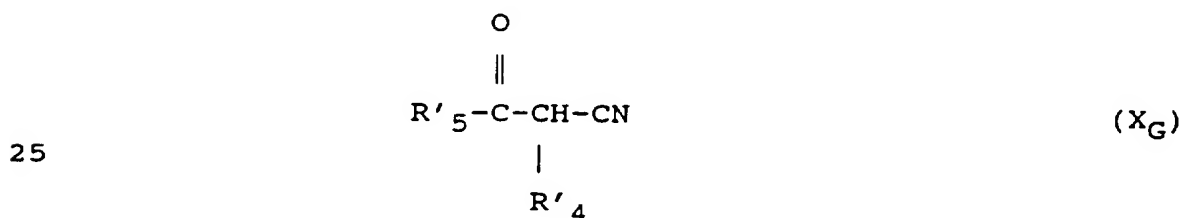


dans laquelle R'₁, R'₃, R'₄ et R'₅ ont les significations
10 indiquées ci-dessus et Z représente un atome d'hydrogène ou
un radical alkyle,

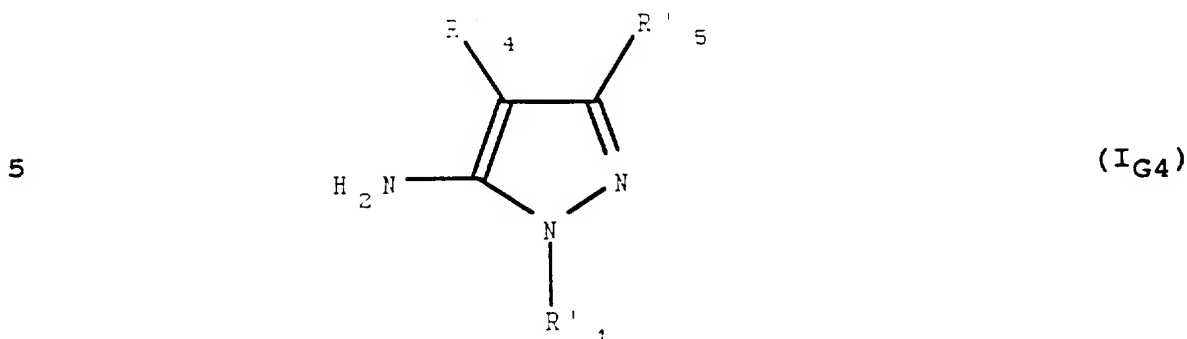
soit l'on fait réagir un produit de formule (IX_G) :



dans laquelle R'₅ a la signification indiquée ci-dessus, avec
le produit de formule (III) telle que définie ci-dessus, pour
20 obtenir le produit de formule (X_G) :



dans laquelle R'₄ et R'₅ ont les significations indiquées ci-
dessus que l'on fait réagir avec le produit de formule (V)
30 pour obtenir le produit de formule (I_{G4}) :



- 10 dans laquelle R'_1 , R'_4 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus, produits de formule (IG₁), (IG₂), (IG₃) et (IG₄) que l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un
- 15 ordre quelconque :
- a1) une réaction d'halogénéation sur un atome d'hydrogène du radical pyrazole suivi d'une réaction de substitution par un organométallique,
 - a2) une réaction d'estérification de fonction acide ou

20 hydroxyle,

 - b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
 - c) une réaction de transformation de fonction ester en fonction acyle,

25 d) une réaction de transformation de la fonction cyano en fonction acide,

 - e) une réaction de transformation de fonction acide en fonction amide, puis éventuellement en fonction thioamide,
 - f) une réaction de réduction de la fonction carboxy en fonction alcool,

30 tion alcool,

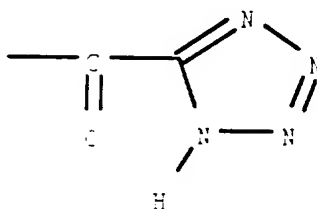
 - g) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy éventuellement substituée,
 - h) une réaction d'oxydation de fonction hydroxyle en fonction

35 aldéhyde, acide ou cétone,

 - i) une réaction de transformation du radical formyle en radical carbamoyle,
 - j) une réaction de transformation du radical carbamoyle en

- radical nitrile,
- k) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,
- l) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio ou aryl-
 5 thio en sulfoxyde ou sulfone correspondant, puis le cas échéant transformation du sulfoxyde en fonction -SH et le cas échéant en -S-Z₂ dans lequel Z₂ a la signification telle que -S-Z₂ représente les valeurs correspondantes définies ci-dessus pour R₃ ou R₅,
- 10 m) une réaction de transformation de fonction amine en fonction correspondante alkylamino, dialkylamino, acylamino, alkyl- et arylsulfonamide et aminosulfonyle éventuellement substitués,
- n) une réaction de transformation de fonction oxo en fonction
 15 thioxo,
- o) une réaction de transformation de fonction acide en fonction

20



- éventuellement salifié,
- 25 p) une réaction de transformation de la fonction β -céto-sulfoxyde en fonction α -céto thio ester,
- q) une réaction de transformation d'un carbamate en urée et notamment d'un sulfonylcarbamate en sulfonylurée,
- r) une réaction d'éthérification de la fonction hydroxyle,
- 30 s) une réaction de transformation de la fonction ester en radical hydroxyalkyle ou alcoxyalkyle puis si désiré en radical alkyle,
- t) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- 35 u) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- v) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,

w) une réaction de clivage de la fonction méthylène dioxo en fonction dihydroxyle, lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

10) Procédé de préparation des produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que :

a) pour préparer les produits de formule (I) dans laquelle l'un des substituants R_3 ou R_5 représente un radical hydroxy libre, étherifié, estérifié ou salifié ou un radical céto, ou bien l'on traite un produit de formule (II) :

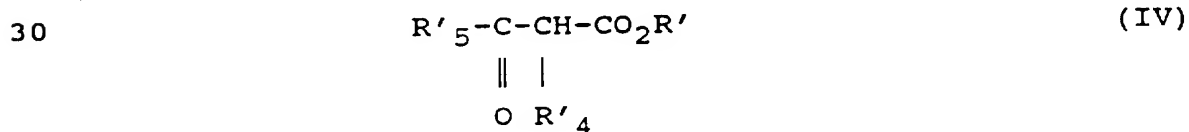


15

dans laquelle R' représente un reste ester de préférence alkyle et R'_5 a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_5 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, avec un produit de formule (III) :



dans laquelle X représente un atome d'halogène et R'_4 a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_4 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, à l'exception des valeurs hydroxyle libre, étherifié ou estérifié pour obtenir un produit de formule (IV) :



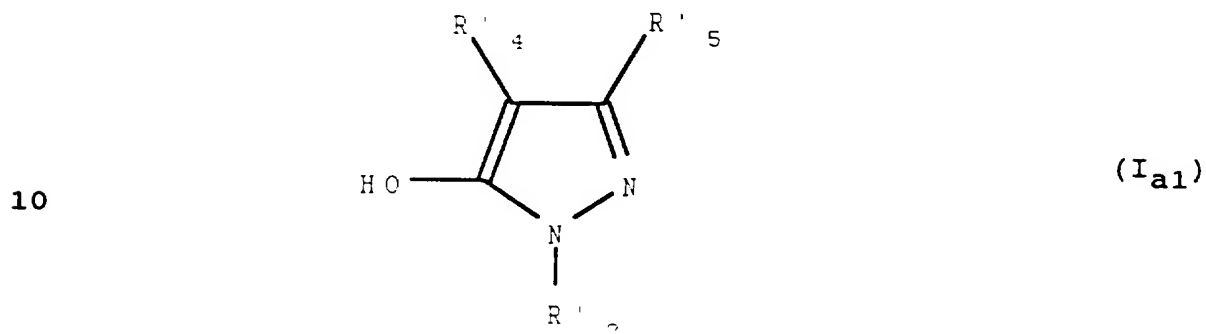
30

dans laquelle R' , R'_4 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on traite avec un dérivé de l'hydrazine de formule (V) :



ou un sel de ce dérivé de l'hydrazine dans laquelle R'_2 a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_2 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, pour obtenir un produit de formule (I_{a1}) :

5

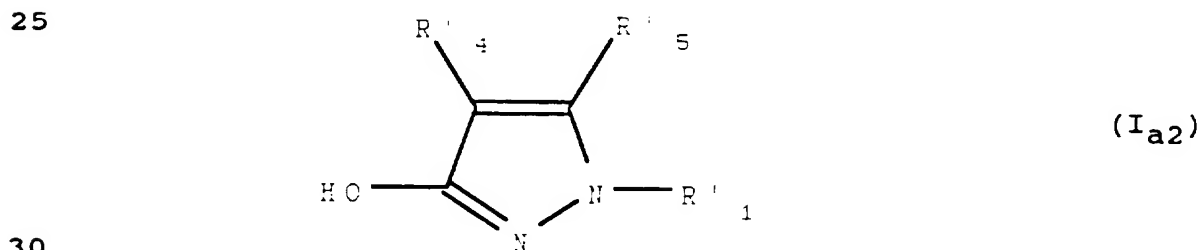


dans laquelle R'_2 , R'_4 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus, que lorsque R'_2 représente un atome d'hydrogène, l'on peut traiter avec un produit de formule (XX) :



20 dans laquelle R'_1 a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_1 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et X_1 représente un groupement réactif, pour obtenir le produit de formule (I_{a2}) :

25



dans laquelle R'_1 , R'_4 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus,

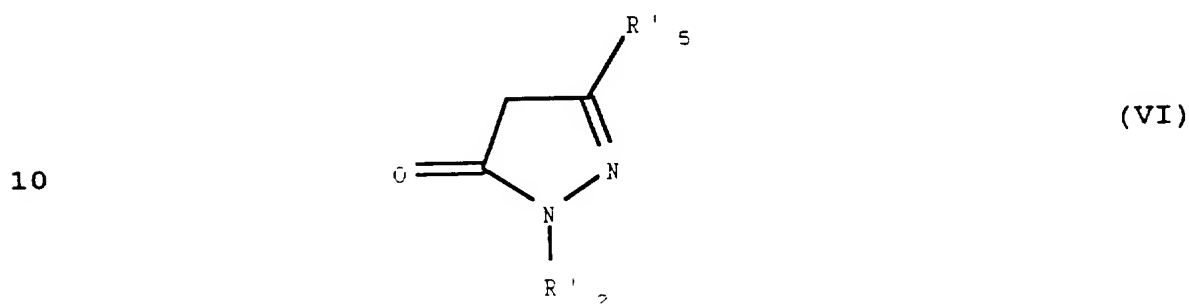
ou bien l'on traite le produit de formule (V) telle que définie ci-dessus :

35 soit par le produit de formule (II) telle que définie ci-dessus,

soit par un produit de formule (VII) :



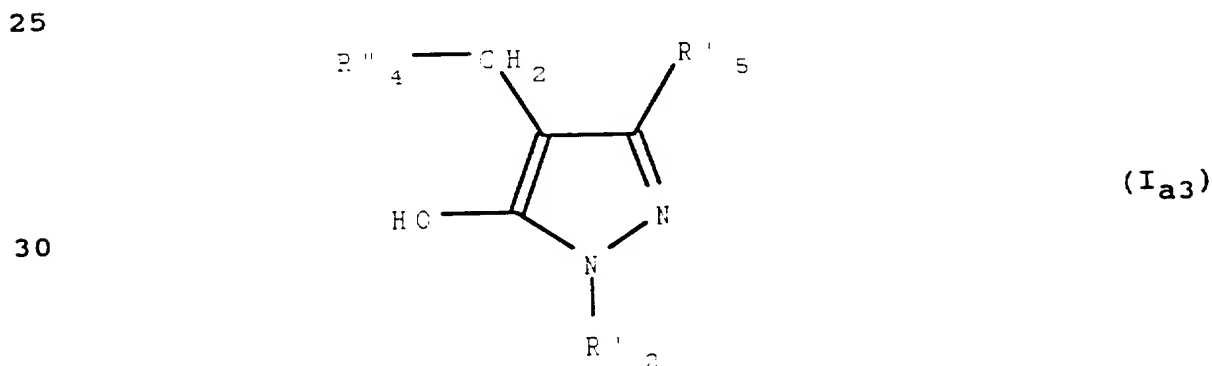
dans laquelle R' et R'_5 ont les significations indiquées ci-
5 dessus, pour obtenir un produit de formule (VI) :



15 dans laquelle R'_2 et R'_5 ont les significations indiquées ci-
dessus, produit de formule (VI) que l'on traite par un pro-
duit de formule (VIII) :



20 dans laquelle R''_4 représente un radical alkyle, aryle, aryl-
alkyle ou alkylaryle éventuellement substitués, dans laquelle
les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement
protégées, pour obtenir, après hydrogénation, un produit de
formule (I_{a3}) :

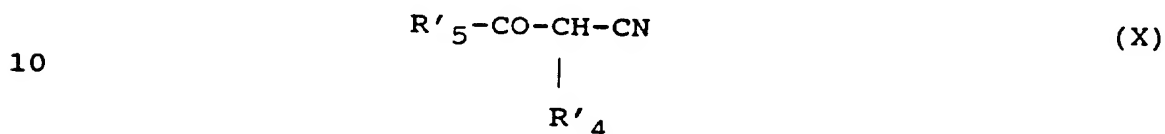


35 dans laquelle R'_2 , R''_4 et R'_5 ont les significations indi-
quées ci-dessus,
b) pour préparer les produits de formule (I) dans laquelle
l'un des substituants R_3 ou R_5 représente un radical amino,
mono ou dialkylamino, le ou les radicaux alkyle étant éven-

tuellement substitués, l'on traite un produit de formule (IX) :

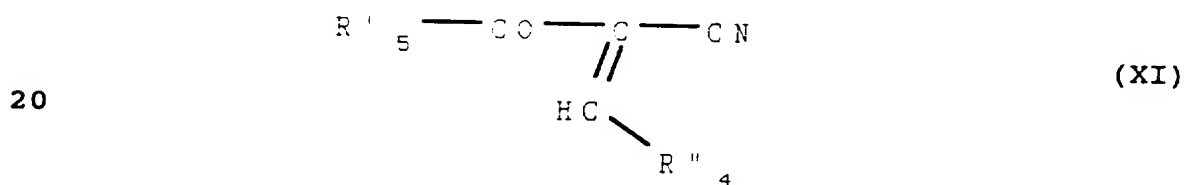


5 dans laquelle R'_5 a la signification indiquée ci-dessus, ou bien par un produit de formule (III) telle que définie ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (X) :

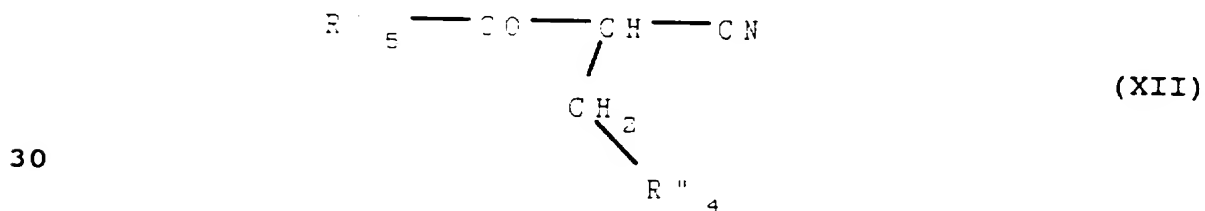


dans laquelle R'_4 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus,

15 ou bien par un produit de formule (VIII) telle que définie ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (XI) :



dans laquelle R'_4 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on traite ensuite par un agent d'hydrogénation 25 pour obtenir un produit de formule (XII) :

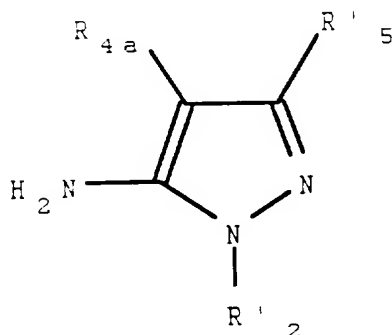


dans laquelle R'_4 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus,

produits de formules (X) et (XII) telles que définies ci-dessus que l'on traite par le produit de formule (V) telle que définie ci-dessus, pour obtenir le produit de formule (I_{a4}) :

145

5



(Ia4)

10 dans laquelle R'_2 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus, et R_{4a} représente $-R'_4$ ou $-CH_2-R''_4$ tels que définis ci-dessus,

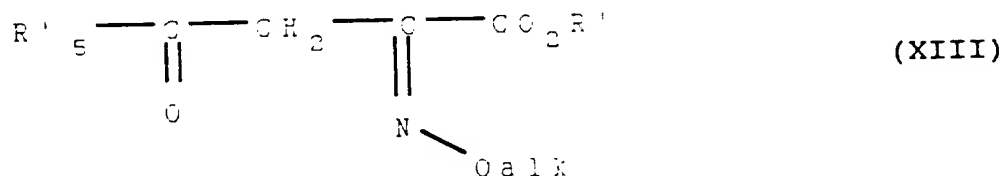
c) pour préparer les produits de formule (I), dans laquelle l'un des substituants R_3 ou R_5 représente un radical carboxy libre, estérifié ou salifié,
 15 ou bien l'on traite le produit de formule (IIc) :



20

par un dérivé de l'hydroxylamine de formule $H_2N-O-alk$ dans laquelle alk représente un radical alkyle pour obtenir le produit de formule (XIII) :

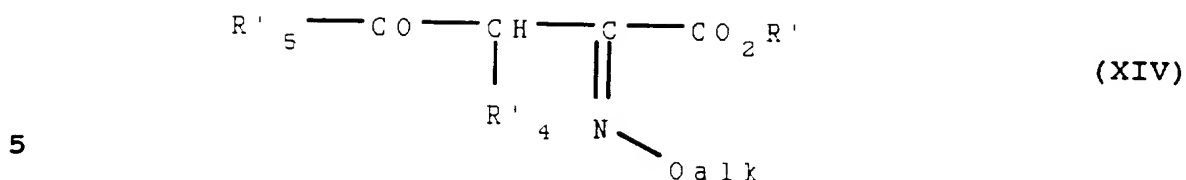
25



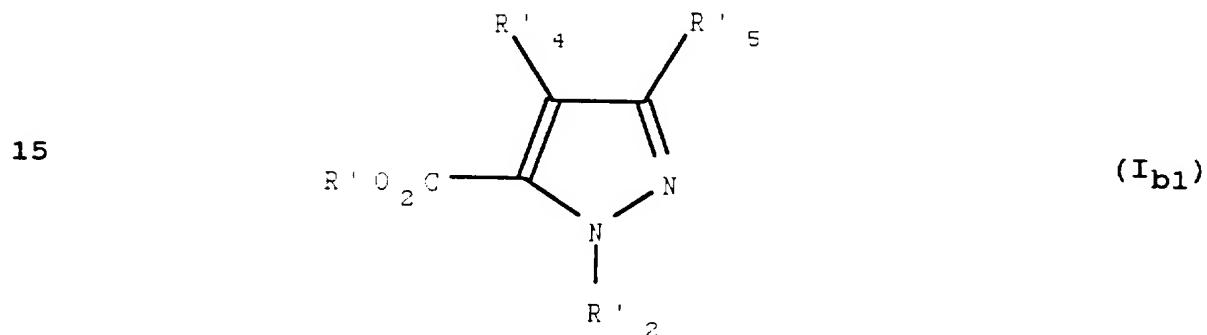
30

dans laquelle R' , R'_5 et alk ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on traite avec le produit de formule (III) telle que définie ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (XIV) :

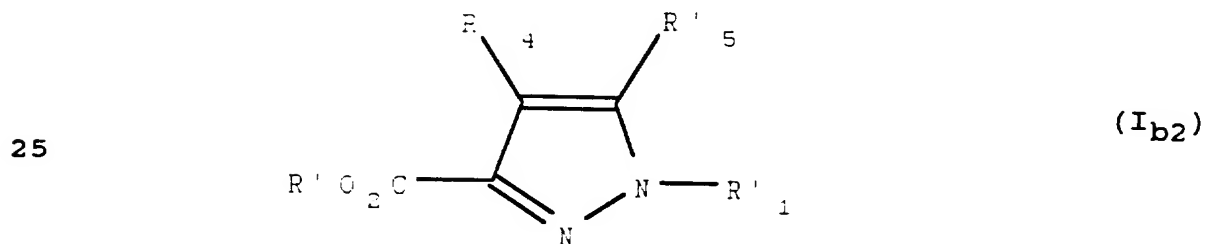
35



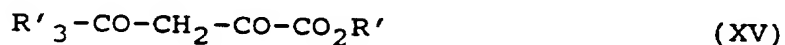
dans laquelle R' , R'_4 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on traite avec le dérivé d'hydrazine de formule (V) telle que définie ci-dessus pour obtenir un produit de formule (I_{b1}) ou (I_{b2}) :



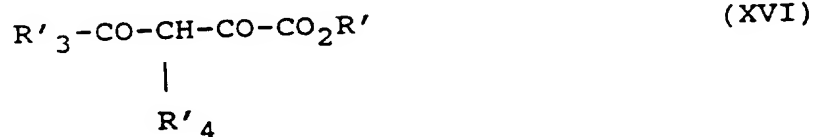
20 ou



dans lesquelles R' , R'_1 , R'_2 , R'_4 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus, R'_1 et R'_2 étant ici identiques, ou bien l'on fait agir un produit de formule (XV) :



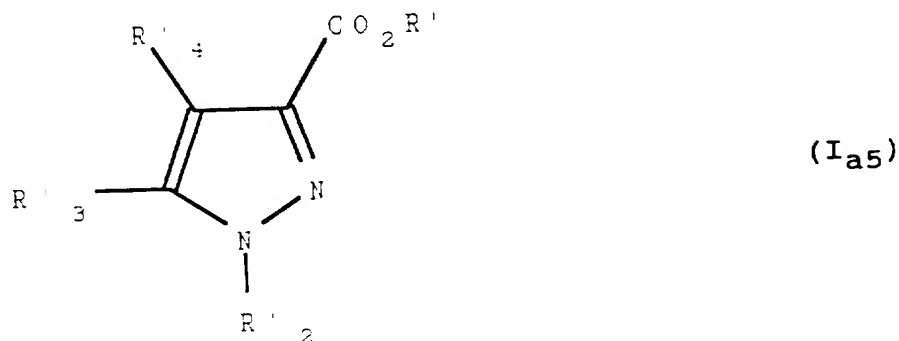
dans laquelle R'_3 a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_3 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées, avec le produit de formule (III) telle que défini ci-dessus, pour obtenir le produit de formule (XVI) :



5

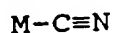
dans laquelle R' , R'_3 et R'_4 ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on fait réagir avec le produit de formule (V) telle que définie ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (I_{a5}) :

10



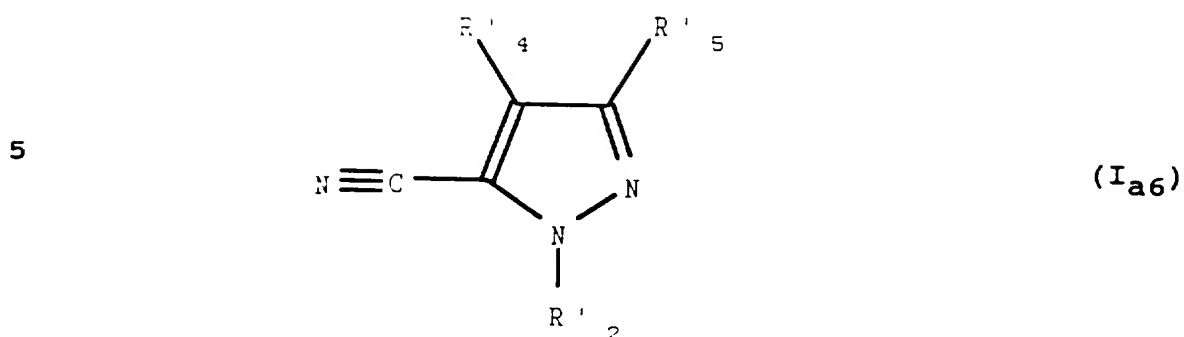
15

dans laquelle R' , R'_2 , R'_3 et R'_4 ont les significations indiquées ci-dessus, ou bien pour obtenir les produits de formule (I_{b1}) telle que définie ci-dessus, l'on soumet les produits de formules (I_{a1}), (I_{a3}) et (I_{a4}) telles que définies ci-dessus d'abord à une transformation des radicaux hydroxyle ou amino en radicaux halogène ou pseudo halogène puis à une réaction avec le composé de formule :

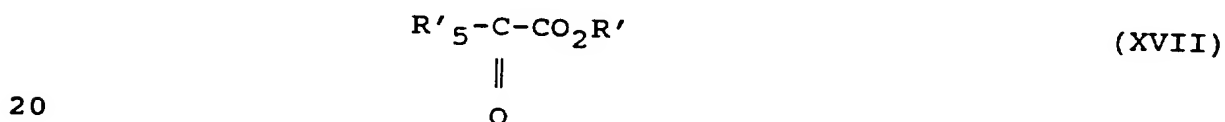


30 dans laquelle M représente un métal, pour obtenir le produit de formule (I_{a6}) :

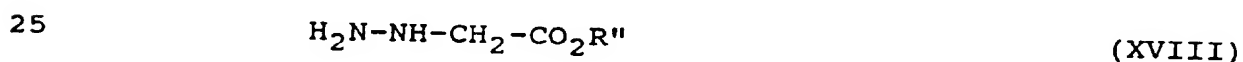
35



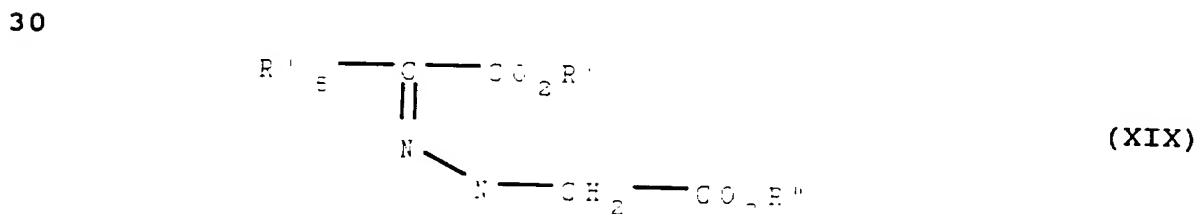
10 dans laquelle R'₂, R'₄ et R'₅ ont les significations indiquées ci-dessus, que si désiré, l'on soumet à une réaction d'hydrolyse pour obtenir le produit de formule (I_{b1}) telle que définie ci-dessus,
 ou bien pour obtenir les produits correspondants dans
 15 lesquels R₄ représente un radical hydroxyle libre, éthérifié ou estérifié, l'on traite un produit de formule (XVII) :



dans laquelle R' et R'₅ ont les significations indiquées ci-dessus, par un dérivé de l'hydrazine de formule (XVIII) :



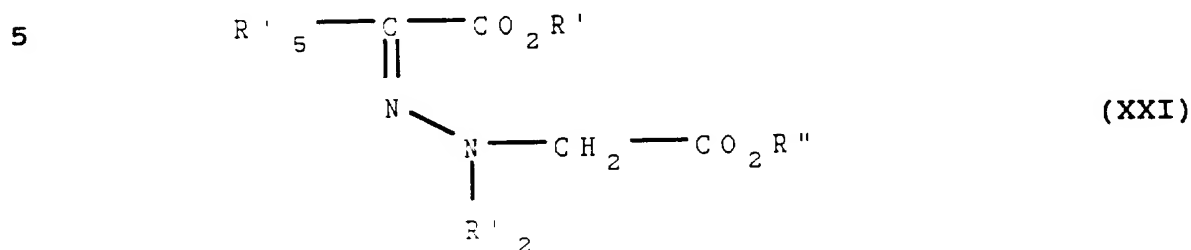
dans laquelle R'' identique ou différent de R' est choisi parmi les mêmes valeurs, pour obtenir un produit de formule (XIX) :



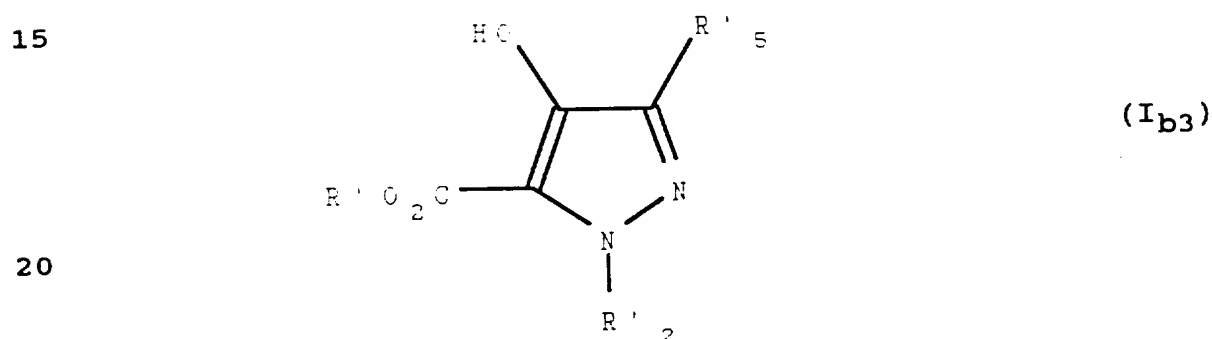
35 dans laquelle R', R'' et R'₅ ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on traite avec un produit de formule (XX') :



dans laquelle R'_2 a la signification indiquée ci-dessus et X_1 représente un groupement réactif, pour obtenir un produit de formule (XXI) :

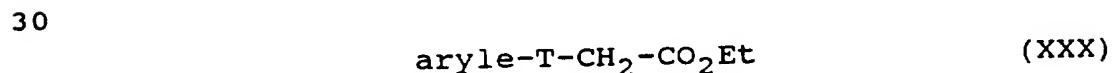


dans laquelle R' , R'' , R'_2 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on traite par une base forte pour obtenir un produit de formule (I_{b3}) :



dans laquelle R' , R'_2 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus, qui par des réactions usuelles permet, si désiré, d'obtenir le produit de formule (I_{b1}) telle que définie ci-dessus,

ou bien l'on fait agir le produit de formule (XVII) telle que définie ci-dessus dans laquelle R'_5 représente un radical alcoxy avec le composé de formule (XXX) :



dans laquelle T représente un atome d'oxygène ou de soufre pour obtenir le produit de formule (XVI) telle que définie ci-dessus dans laquelle R'_4 représente le groupe -T-aryle tel que défini ci-dessus, R'_3 représente un radical alcoxy et R' représente un radical alkyle, produit de formule (XVI) que l'on soumet aux réactions indiquées ci-dessus pour obtenir le

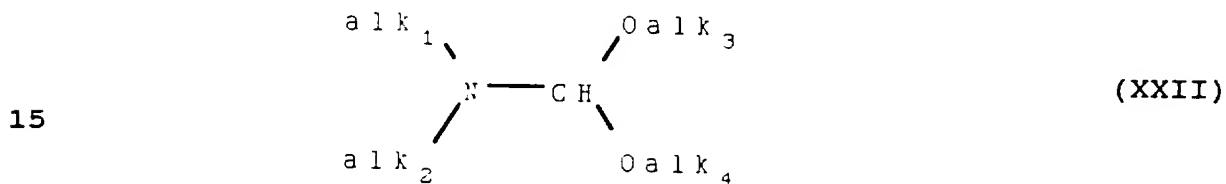
produit de formule (Ia₅) dans laquelle R'₄ représente le groupe -T-aryle,

d) pour préparer les produits de formule (I) dans laquelle R₄ représente un radical carboxy libre, estérifié ou salifié,
 5 l'on fait réagir un produit de formule (II') :

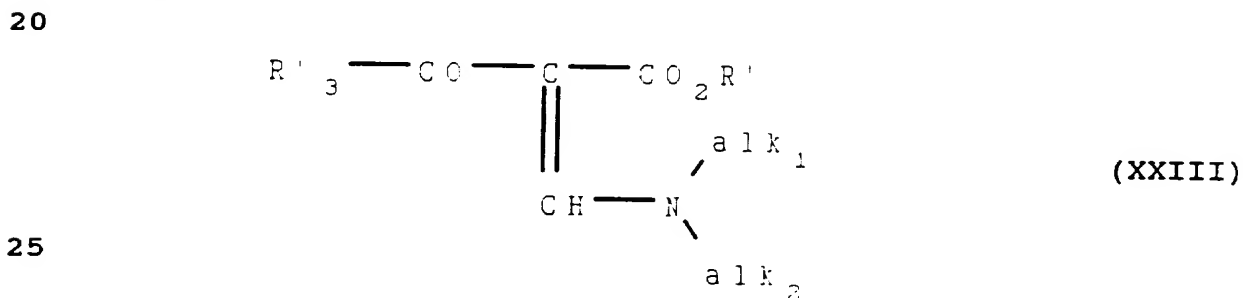


dans laquelle R' et R'₃ ont les significations indiquées ci-
 10 dessus,

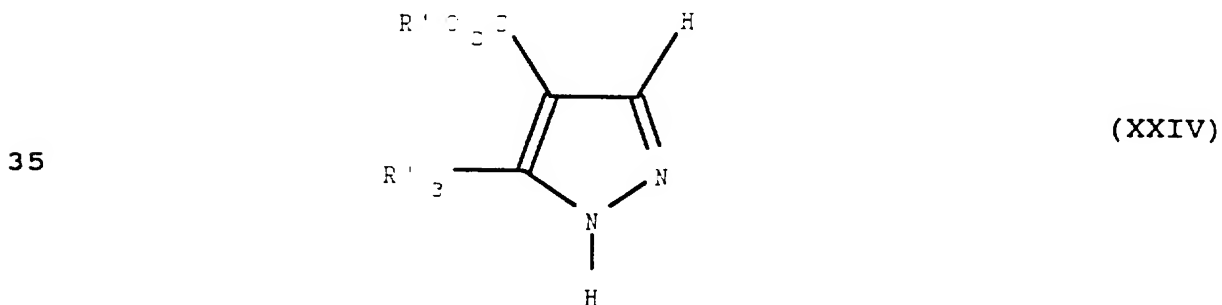
ou bien avec un produit de formule (XXII) :



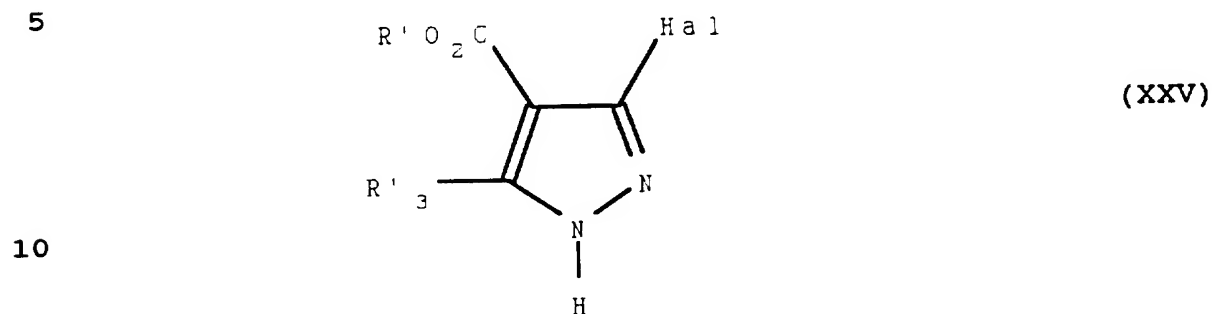
dans laquelle alk₁, alk₂, alk₃ et alk₄, identiques ou différents, représentent un radical alkyle pour obtenir un produit de formule (XXIII) :



dans laquelle R', R'₃, alk₁ et alk₂ ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on traite par le produit de formule (V) telle que définie ci-dessus, pour obtenir le produit
 30 de formule (XXIV) :



dans laquelle R' et R'_3 ont les significations indiquées ci-dessus, que l'on traite par un agent d'halogénéation pour obtenir un produit de formule (XXV) :

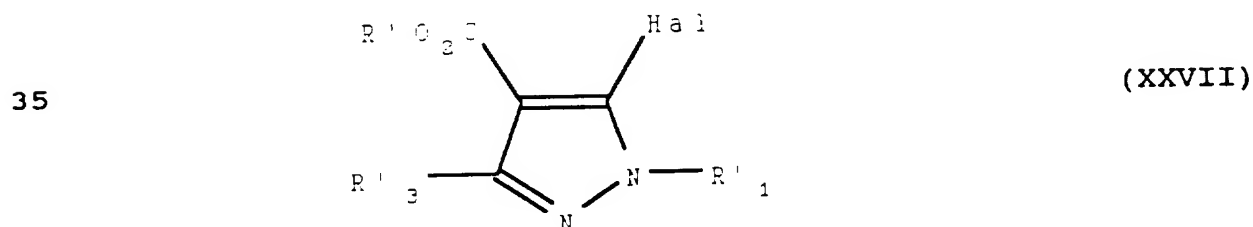
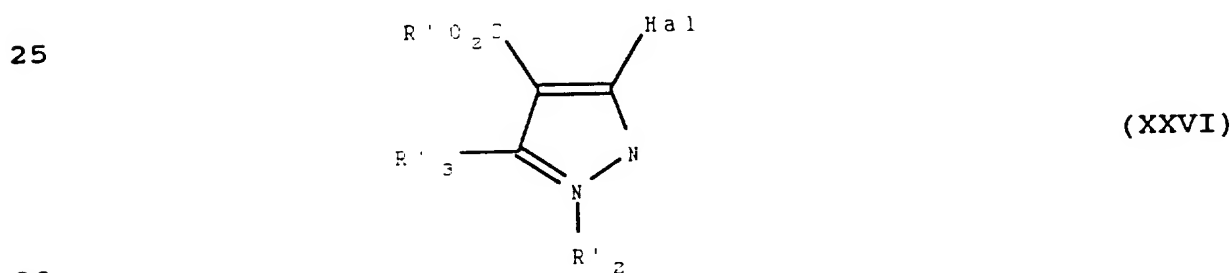


dans laquelle R' et R'_3 ont les significations indiquées ci-dessus, et Hal représente un atome d'halogène, que l'on

15 traite par le produit de formule (XX) ou (XX') :



20 dans laquelle R'_1 , R'_2 et X_1 ont les significations indiquées ci-dessus, R'_1 et R'_2 étant identiques ou différents, pour obtenir les produits de formules (XXVI) et (XXVII) :

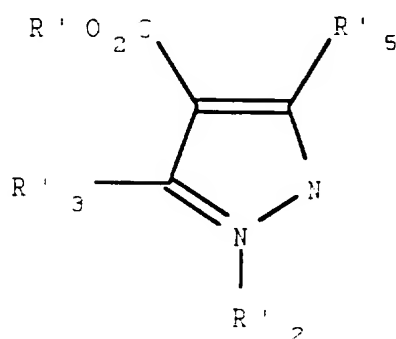


dans laquelle R' , R'_1 , R'_2 , R'_3 et Hal ont les significations indiquées ci-dessus, sur lesquelles on fait agir un produit de formule (XXVIII) :



dans laquelle R'_5 a la signification indiquée ci-dessus et M' représente un métal, pour obtenir les produits de formules (I_{C1}) et (I_{C2}) :

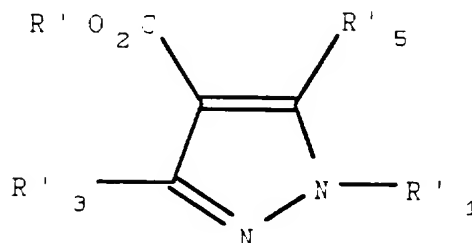
10



15

(I_{C1})

20



25

(I_{C2})

dans laquelle R' , R'_1 , R'_2 , R'_3 et R'_5 ont les significations indiquées ci-dessus,

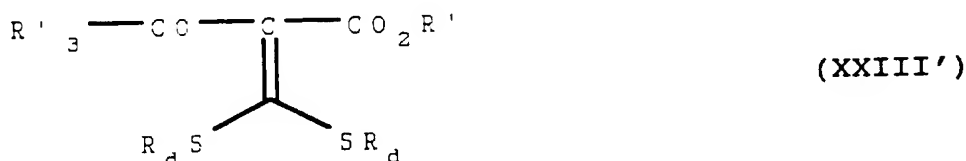
ou bien avec du disulfure de carbone et un produit de formule (XX_d) :

30

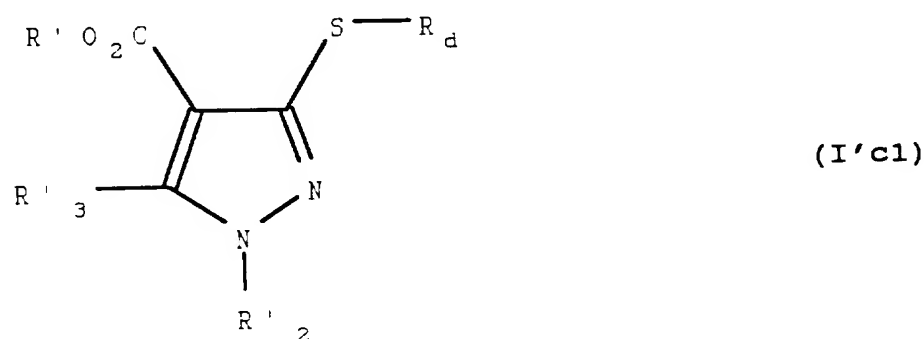


dans laquelle R_d représente un radical alkyle ou arylalkyle éventuellement substitué et X représente un atome d'halogène, pour obtenir le produit de formule (XXIII') :

35



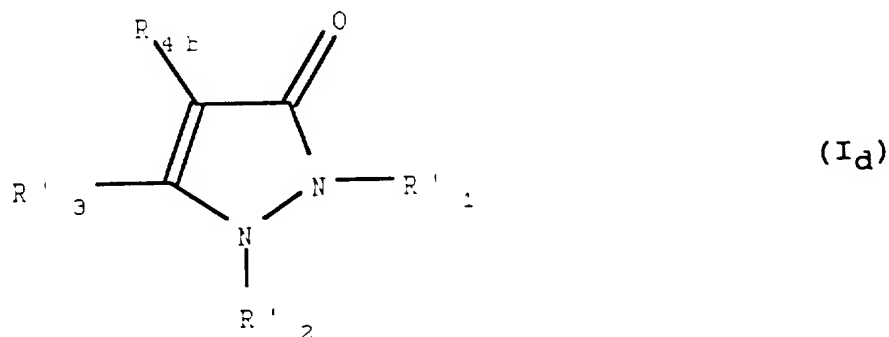
5 dans laquelle R' , R'_3 et R_d ont les significations indiquées ci-dessus et S représente un atome de soufre, que l'on traite avec un produit de formule (V) telle que définie ci-dessus, pour obtenir le produit de formule (I'_{c1}) :



10 dans laquelle R' , R'_2 , R'_3 , R_d et S ont les significations indiquées ci-dessus,

20 e) pour préparer les produits de formule (I) dans laquelle R_1 et R_2 sont tous les deux différents d'un atome d'hydrogène, l'on fait réagir un produit de formule (XX) ou (XX') telles que définies ci-dessus, avec un produit de formule (I_{a1}), (I_{a2}), (I_{a3}), (I_{a4}), (I_{a6}), (I_{b1}), (I_{b2}), (I_{b3}), (I_{c1}), (I'_{c1}) ou (I_{c2}) telles que définies ci-dessus et dans lesquelles R'_5 représente un radical hydroxyle, pour obtenir les

30 produits correspondants de formule (I_d) :



35 dans laquelle R_{4b} représente, le cas échéant un radical

hydroxyle ou carboxy, R'_4 ou R_{4a} tels que définis ci-dessus et R'_1 , R'_2 et R'_3 ont les significations indiquées ci-dessus,

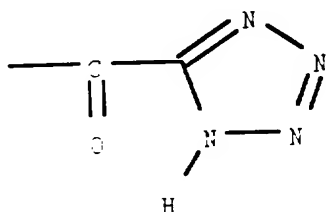
produits de formules (I_{a1}) , (I_{a2}) , (I_{a3}) , (I_{a4}) , (I_{a5}) ,
5 (I_{a6}) , (I_{b1}) , (I_{b2}) , (I_{b3}) , (I_{c1}) , (I'_{c1}) , (I_{c2}) et (I_d)

telles que définies ci-dessus, que l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a1) une réaction d'halogénéation sur un atome d'hydrogène du
10 radical pyrazole suivi d'une réaction de substitution par un organométallique,
- a2) une réaction d'estérification de fonction acide ou hydroxyle,
- b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction
15 acide,
- c) une réaction de transformation de fonction ester en fonction acyle,
- d) une réaction de transformation de la fonction cyano en fonction acide,
- 20 e) une réaction de transformation de fonction acide en fonction amide, puis éventuellement en fonction thioamide,
- f) une réaction de réduction de la fonction carboxy en fonction alcool,
- g) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction
25 hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy éventuellement substituée,
- h) une réaction d'oxydation de fonction hydroxyle en fonction aldéhyde, acide ou cétone,
- i) une réaction de transformation du radical formyle en
30 radical carbamoyle,
- j) une réaction de transformation du radical carbamoyle en radical nitrile,
- k) une réaction de transformation de radical nitrile en tétrazolyle,
- 35 l) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio ou arylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant, puis le cas échéant transformation du sulfoxyde en fonction -SH et le cas échéant en -S-Z₂ dans lequel Z₂ a la signification telle que

-S-Z₂ représente les valeurs correspondantes définies ci-dessus pour R₃ ou R₅,

- m) une réaction de transformation de fonction amine, en fonction correspondante alkylamino, dialkylamino, acylamino, 5 alkyl- et arylsulfonamide et aminosulfonyle éventuellement substitués,
 n) une réaction de transformation de fonction oxo en fonction thioxo,
 o) une réaction de transformation de fonction acide en 10 fonction



15

éventuellement salifié,

- p) une réaction de transformation de la fonction β -céto-sulfoxyde en fonction α -céto thio ester,
 20 q) une réaction de transformation d'un carbamate en urée et notamment d'un sulfonylcarbamate en sulfonylurée,
 r) une réaction d'éthérification de la fonction hydroxyle,
 s) une réaction de transformation de la fonction ester en radical hydroxyalkyle ou alcoxyalkyle puis en dérivé en 25 radical alkyle,
 t) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
 u) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
 30 v) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
 w) une réaction de clivage de la fonction méthylène dioxo en fonction dihydroxyle,
 lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous 35 toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.
 11) A titre de médicaments, les produits tels que définis par la formule (I) de la revendication 1, lesdits produits de

formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

12) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telles que définies aux revendications 2 à 8, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formules (I).

13) Les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à l'une quelconque des revendications 11 et 12.

14) A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formules (VI), (XXIV), (XXV), (XXVI) et (XXVII).

15) Utilisation des produits de formule (I) telle que définies aux revendications 1 à 8, pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement d'affections résultant d'une stimulation anormale des récepteurs de l'endothéline.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No
PCT/FR 95/01386

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D231/20 C07D231/18 C07D405/06 C07D405/12 A61K31/415
C07D405/14 C07D413/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
------------	--	-----------------------

X	<p>R.H. WILEY "Pyrroles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings" dans "THE CHEMISTRY OF HETERO-CYCLIC COMPOUNDS" 1967, INTERSCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK see page 411 - page 425; table 4 see page 460 - page 466; table 10 see page 481 - page 525; tables 14-18 see page 557 - page 604; tables 24-28 see page 609 - page 613; table 32 see page 729 - page 734; table 66 see page 745 - page 749; tables 70-71 see page 755 - page 764; table 73 see page 772 - page 773; tables 78-79 see page 776 - page 778; table 81 see page 831 - page 840; tables 99b, 99d, 100 see page 814 - page 815; table 95d</p>	1-7
X	<p>--- -/--</p>	14

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 February 1996

Date of mailing of the international search report

09.02.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inter. nal Application No
 PCT/FR 95/01386

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.36, no.23, 12 November 1993, WASHINGTON US pages 3595 - 3605 W.T. ASHTON ET AL. 'Nonpeptide Angiotensin II Antagonists Derived from 1H-Pyrazole-5-carboxylates and 4-Aryl-1H-imidazole-5-carboxylates' * pages 3598-3599, tableaux III et IV, composés 18a-18aa et 19a-19aa * ---	1-3,7
X	FR,A,2 672 891 (SYNTHELABO) 21 August 1992 see page 20 - page 21; claim 1 see page 11 - page 14; table ---	1-3,7
X	TETRAHEDRON LETTERS., vol.22, no.23, 1981, OXFORD GB pages 2213 - 2216 G. SINGH ET AL. 'Photochemical Benzyl Migration in 3-Pyrazolin-5-ones' * page 2214, composés 1a-e, 2a-e, 4a-e, 5a,d,e, et 8-10 * ---	1-7
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 70, no. 5, 3 February 1969, Columbus, Ohio, US; abstract no. 19432j, A.P. KRASNOSHCHEK ET AL. 'Mass spectra and structure of methylbenzylpyrazoles and -isopyrazoles.' page 1928 ;column 1 ; see abstract & ZH. ORG. KHIM., vol.4, no.10, 1968 pages 1690 - 1696 ---	1-4
X	EP,A,0 569 193 (E.R. SQUIBB & SONS, INC.) 10 November 1993 see page 26 - page 28; claim 1 see page 11; example 8 see page 5, line 15 - line 16 ---	1-7,15
A	WO,A,94 02474 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 3 February 1994 see page 37 - page 38; claim 1 see page 20 - page 24; example 1 -----	1-8,15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR95/01386

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Claims for which a complete search has not been carried out: 1-13, 15
Claims which have not been searched: 14

./..

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR95/01386

(1). The novelty search for the products of general formula (I) revealed a large number of compounds that destroy the novelty of claim 1 of the present application. Therefore, the search and the search report, as far as the novelty of the compounds of formula (I) is concerned, had to be restricted (for economic reasons; see WIPO: PCT Search Guidelines, 1992; Chapter III, item 2) to the compounds of claim 1, represented by formulae (A) and (B1) (see claim 7), wherein:

R2 = phenylmethyl (optionally substituted or fused to the phenyl ring);

R4 = phenylmethyl (optionally substituted or fused to the phenyl ring {e.g. R4 = (1,3-benzodioxol-5-yl)methyl optionally substituted in the aryl ring});

R5 = (a) keto

(b) $(CH_2)_n-R_6$ [$n = 1-4$],

(c) $-CH=CH-(CH_2)_n-R_6$ [$n = 0-4$],

(d) $-C\equiv C-(CH_2)_n-R_6$ [$n = 0-4$],

[where {(b)-(d)} the variable R6 is defined according to claim 1]

(e) free, esterified, salified or amidified carboxy,

(f) optionally substituted cyano, alkyl, aryl, arylalkyl, alkylaryl;

(2). For the same reasons, the intermediates of claim 14 have not been searched.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter: nal Application No
PCT/FR 95/01386

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2672891	21-08-92	NONE	
EP-A-0569193	10-11-93	AU-B- 3838293	11-11-93
		CN-A- 1084515	30-03-94
		HU-A- 65751	28-07-94
		JP-A- 6049046	22-02-94
		NZ-A- 247440	27-04-95
		PL-A- 298828	27-12-93
		ZA-A- 9302914	12-11-93
WO-A-9402474	03-02-94	AU-B- 4679793	14-02-94
		CN-A- 1088581	29-06-94
		EP-A- 0650484	03-05-95
		JP-T- 7509465	19-10-95

Demande Internationale No
PCT/FR 95/01386

Demande Internationale No
PCT/FR 95/01386

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA
CIB 6 C07D231/20 C07D231/18
C07D405/14 C07D413/14

C07D405/06

C07D405/12

A61K31/415

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimal
CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS	
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents

no. des revendications visées	no. des revendications visées
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9
10	10
11	11
12	12
13	13
14	14
15	15
16	16
17	17
18	18
19	19
20	20
21	21
22	22
23	23
24	24
25	25
26	26
27	27
28	28
29	29
30	30
31	31
32	32
33	33
34	34
35	35
36	36
37	37
38	38
39	39
40	40
41	41
42	42
43	43
44	44
45	45
46	46
47	47
48	48
49	49
50	50
51	51
52	52
53	53
54	54
55	55
56	56
57	57
58	58
59	59
60	60
61	61
62	62
63	63
64	64
65	65
66	66
67	67
68	68
69	69
70	70
71	71
72	72
73	73
74	74
75	75
76	76
77	77
78	78
79	79
80	80
81	81
82	82
83	83
84	84
85	85
86	86
87	87
88	88
89	89
90	90
91	91
92	92
93	93
94	94
95	95
96	96
97	97
98	98
99	99
100	100

X R.H. WILEY "Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings" dans "THE CHEMISTRY OF HETERO-CYCLIC COMPOUNDS"
1967, INTERSCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK
voir page 411 - page 425; tableau 4
voir page 460 - page 466; tableau 10
voir page 481 - page 525; tableaux 14-18
voir page 557 - page 604; tableaux 24-28
voir page 609 - page 613; tableau 32
voir page 729 - page 734; tableau 66
voir page 745 - page 749; tableaux 70-71
voir page 755 - page 764; tableau 73
voir page 772 - page 773; tableaux 78-79
voir page 776 - page 778; tableau 81
voir page 831 - page 840; tableaux
99b, 99d, 100
X voir page 814 - page 815; tableau 95d

1-7

14

-/-

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

*L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément.

document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.

* & * document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 Février 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

09.02.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fink, D

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.36, no.23, 12 Novembre 1993, WASHINGTON US pages 3595 - 3605 W.T. ASHTON ET AL. 'Nonpeptide Angiotensin II Antagonists Derived from 1H-Pyrazole-5-carboxylates and 4-Aryl-1H-imidazole-5-carboxylates' * pages 3598-3599, tableaux III et IV, composés 18a-18aa et 19a-19aa *	1-3,7
X	FR,A,2 672 891 (SYNTHELABO) 21 Août 1992 voir page 20 - page 21; revendication 1 voir page 11 - page 14; tableau	1-3,7
X	TETRAHEDRON LETTERS., vol.22, no.23, 1981, OXFORD GB pages 2213 - 2216 G. SINGH ET AL. 'Photochemical Benzyl Migration in 3-Pyrazolin-5-ones' * page 2214, composés 1a-e, 2a-e, 4a-e, 5a,d,e, et 8-10 *	1-7
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 70, no. 5, 3 Février 1969, Columbus, Ohio, US; abstract no. 19432j, A.P. KRASNOSHCHER ET AL. 'Mass spectra and structure of methylbenzylpyrazoles and -isopyrazoles.' page 1928 ;colonne 1 ; voir abrégé & ZH. ORG. KHIM., vol.4, no.10, 1968 pages 1690 - 1696	1-4
X	EP,A,0 569 193 (E.R. SQUIBB & SONS, INC.) 10 Novembre 1993 voir page 26 - page 28; revendication 1 voir page 11; exemple 8 voir page 5, ligne 15 - ligne 16	1-7,15
A	WO,A,94 02474 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 3 Février 1994 voir page 37 - page 38; revendication 1 voir page 20 - page 24; exemple 1	1-8,15

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR95/01386

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°s se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☐ Les revendications n°s se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
 Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes: 1-13, 15
 Revendications n'ayant pas fait l'objet de recherches: 14
 ./.
3. ☐ Les revendications n°s sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité aucun paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s:
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s:

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUÉS SUR PCT/ISA/

(1). La recherche de nouveauté des produits de formule général (I) a donné un nombre important de composés détruisant la nouveauté de la revendication 1 de la présente demande. Par conséquence, la recherche et le rapport de recherche - dans la mesure ou la nouveauté de composés de formule (I) est concernée - ont du être limités (pour des raisons économiques; voir WIPO: PCT Search Guidelines, 1992; Chapter III, item 2) aux composés de la revendication 1, répondant aux formules (A) et (B₁) (voir revendication 7), pour lesquels:

- R_2 = phénylméthyl (éventuellement substitué ou condensé au noyau phényl);
- R_4 = phénylméthyl (éventuellement substitué ou condensé au noyau phényl (par exemple: R_4 = (1,3-benzodioxol-5-yl)méthyl- éventuellement substitué au noyau aryl));
- R_5 = (a) céto,
 (b) $(CH_2)_n-R_6$ [$n = 1-4$],
 (c) $-CH=CH-(CH_2)_n-R_6$ [$n = 0-4$],
 (d) $-C\equiv C-(CH_2)_n-R_6$ [$n = 0-4$],
 [dans lesquels ((b)-(d)) la variable R_6 est définie selon la revendication 1],
 (e) carboxy libre, estérifié, salifié ou amidifié,
 (f) cyano, alkyle, aryle, arylalkyle, alkylaryle éventuellement substitués;

(2). Pour les mêmes raisons les intermédiaires de la revendication 14 n'ont pas été recherchés.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No
PCT/FR 95/01386

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets	Date de publication
FR-A-2672891	21-08-92	AUCUN	
EP-A-0569193	10-11-93	AU-B- 3838293 CN-A- 1084515 HU-A- 65751 JP-A- 6049046 NZ-A- 247440 PL-A- 298828 ZA-A- 9302914	11-11-93 30-03-94 28-07-94 22-02-94 27-04-95 27-12-93 12-11-93
WO-A-9402474	03-02-94	AU-B- 4679793 CN-A- 1088581 EP-A- 0650484 JP-T- 7509465	14-02-94 29-06-94 03-05-95 19-10-95